

TESIS MAESTRÍA EN CIENCIAS FÍSICAS

**MODELANDO EL EFECTO DE LAS INTERACCIONES
DIPOLARES EN CADENAS DE NANOPARTÍCULAS
PARA HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

Daniela Paola Valdés
Magistrando

Dr. Emilio De Biasi
Director

Miembros del Jurado

Dr. Alejandro R. Butera (Instituto Balseiro, CONICET)

Dr. Enio Lima Jr. (CONICET)

Dr. Rodolfo D. Sánchez (Instituto Balseiro, CONICET)

23 de Noviembre de 2018

Laboratorio de Resonancias Magnéticas – Centro Atómico Bariloche

Instituto Balseiro
Universidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

A mis padres,
Fabiana y Martín.

Índice de símbolos

A	Área de ciclo de histéresis
a	$\frac{A-A_0}{A_0}$
A_0	Área de ciclo de histéresis sin interacciones
A_{int}	Área de ciclo de histéresis considerando interacción dipolar.
$A_{sin\ int}$	Área de ciclo de histéresis sin considerar una o ambas componentes dipolares
$Circ^{\parallel/\perp}$	Indicador de circulación de los ciclos de $h_{dip}^{\parallel/\perp}$ respecto a $m(h)$
$Cuad^{\parallel/\perp}$	Indicador de distribución de los ciclos de $h_{dip}^{\parallel/\perp}$ respecto a $m(h)$
D	Distancia entre nanopartículas en la cadena
f	Frecuencia del ciclo de histéresis
H	Campo magnético externo
h	$\frac{H}{H_c}$
H_c	Campo coercitivo
$H_c(T=0)$	Campo coercitivo a $T=0$, equivalente a H_K
h_c	$\frac{H_c-H_c^0}{H_c^0}$
H_c^0	Campo coercitivo para sistema sin interacciones.
H_{dip}	Campo magnético dipolar
H_{dip}^{\parallel}	Componente paralela al campo magnético externo del campo dipolar
h_{dip}^{\parallel}	$\frac{H_{dip}^{\parallel}}{M_s}$
$h_{dip}^{\parallel\text{máx}}$	h_{dip}^{\parallel} máximo
H_{dip}^{\perp}	Componente perpendicular al campo magnético externo del campo dipolar
h_{dip}^{\perp}	$\frac{H_{dip}^{\perp}}{M_s}$
$h_{dip}^{\perp\text{máx}}$	h_{dip}^{\perp} máximo
H_K	Campo de anisotropía
h_K	Campo de anisotropía normalizado por la amplitud del campo.
K	Constante de anisotropía
L	Probabilidad de que una partícula está en el régimen superparamagnético.
M	Magnetización
m	$\frac{M}{M_s}$
M_s	Magnetización de saturación
N	Número de partículas en la cadena

p_0	Fracción de nanopartículas en el mínimo 0
p_1	Fracción de nanopartículas en el mínimo 1
SAR	Tasa de absorción específica
T	Temperatura
t	Tiempo
V	Volumen de las nanopartículas
Δa_{int}	$\frac{A_{int}-A_{sin\ int}}{A_{int}}$
μ	Momento magnético
Φ	Diámetro de las nanopartículas
ϕ_n	Orientación de la cadena respecto al campo externo
τ^*	Tiempo de relajación efectivo
τ_0	Tiempo de relajación desde el mínimo 0 al 1
τ_0	Tiempo de relajación desde el mínimo 1 al 0
τ_B	Tiempo de relajación de Brown
τ_N	Tiempo de relajación de Néel
χ	Susceptibilidad magnética

Índice de contenidos

Índice de símbolos	ii
Índice de contenidos	iv
Índice de figuras	vii
Resumen	xi
Abstract	xii
1. Motivación	1
1.1. ¿Qué es el cáncer?	1
1.1.1. Las “huellas” del cáncer	1
1.1.2. El desarrollo de un tumor maligno	2
1.2. Tratamientos convencionales para el cáncer	3
1.3. Hipertermia	4
1.3.1. La hipertermia magnética como tratamiento para el cáncer	5
1.3.2. Beneficios de la hipertermia magnética	5
1.4. Estado del arte	7
2. Antecedentes	9
2.1. Modelos previos	9
2.2. Magnetosomas	10
2.3. Arreglos de nanopartículas	12
2.4. Estructura de la tesis	13
3. Fundamentos de magnetismo y nanopartículas	15
3.1. Magnetismo	15
3.2. Energías magnéticas	16
3.2.1. Energía Zeeman	16
3.2.2. Energía de anisotropía	17
3.2.3. Energía de intercambio	19

3.3. Dominios y monodominios magnéticos	19
3.4. Relajación magnética	20
3.4.1. Ecuación maestra	21
3.4.2. Mecanismos de relajación	22
3.5. Regímenes superparamagnético y bloqueado	23
3.5.1. Magnetización en el régimen superparamagnético: Límite de alta T	24
3.5.2. Régimen bloqueado e histéresis	25
3.6. Tasa de absorción específica (SAR)	27
4. Modelo e implementación	29
4.1. El modelo no lineal	29
4.1.1. Sin interacciones	29
4.1.2. Con interacción dipolar	31
4.2. Implementación	33
5. Estudio preliminar	35
5.1. El efecto de las interacciones	35
5.2. ¿Cómo interpretamos los cambios en los ciclos?	37
5.2.1. Campo efectivo	37
5.2.2. Anisotropía efectiva	38
5.3. Estudio en función de la anisotropía	38
5.4. Estudios en función de H_0 y f	42
5.5. Resumen	44
6. Estudio de la región I: Baja anisotropía	45
6.1. Introducción	45
6.2. Orientación paralela ($\phi_n = 0$)	45
6.3. Otras orientaciones	48
6.3.1. Orientación perpendicular ($\phi_n = \frac{\pi}{2}$)	50
6.4. Efectos de las interacciones sobre los ciclos	51
6.4.1. Cadenas orientadas al azar	52
6.5. Resumen	53
7. Estudio de la región II: Anisotropía media	55
7.1. Introducción	55
7.2. Orientación paralela ($\phi_n = 0$)	55
7.3. Otras orientaciones	58
7.3.1. Orientación perpendicular ($\phi_n = \frac{\pi}{2}$)	60
7.4. Efectos de las interacciones sobre los ciclos	62
7.4.1. Influencia de la distribución y circulación de los ciclos de h_{dip}	64

7.4.2. Cadenas orientadas al azar	67
7.5. Resumen	69
8. Estudio de las regiones III y IV: Alta anisotropía	70
8.1. Introducción	70
8.2. Región III: Equilibrio dinámico	70
8.2.1. Sin interacciones	71
8.2.2. El efecto de agregar interacciones	73
8.2.3. La evolución de los ciclos	75
8.2.4. ¿Qué pasa al orientar las partículas?	76
8.3. Región IV: Muy alta anisotropía	77
8.3.1. Orientación paralela	77
8.3.2. Otras orientaciones	79
8.4. Resumen	80
9. Conclusiones	81
A. Terapia magnética combinada	84
A.1. ¿Cómo surgió el proyecto?	84
A.2. Objetivos	84
A.3. Destrucción magneto-mecánica	85
A.4. Técnicas experimentales	85
A.4.1. Síntesis y funcionalización de nanopartículas magnéticas	85
A.4.2. Síntesis de microdiscos	86
A.4.3. Ensayos <i>in vitro</i>	86
A.4.4. Tratamientos	87
A.5. Resultados	87
A.5.1. Caracterización morfológica	87
A.5.2. Magnetometría	88
A.5.3. Mediciones de SAR	88
A.5.4. Calorimetría	89
A.5.5. Interacciones entre partículas	89
A.5.6. Ensayos <i>in vitro</i>	90
A.5.7. Tratamientos	91
A.6. Conclusiones	92
A.7. Desafíos a futuro	93
Bibliografía	94
Agradecimientos	100

Índice de figuras

1.1. Esquema de la evolución de un tumor maligno.	2
1.2. Esquema del procedimiento de hipertermia mediada por nanopartículas en una célula.	6
2.1. Imagen de TEM de bacterias magnetotácticas con magnetosomas en su interior.	10
2.2. Ciclos de histéresis para arreglos 3D y 2D de bacterias magnetotácticas distribuidas al azar y orientadas a 0, 45 y 90° respecto al campo aplicado.	11
2.3. Ciclos de histéresis medidos a $f = 310$ kHz para partículas cúbicas de óxido de hierro de diferentes tamaños.	12
2.4. Estructuras similares a cadenas que forman las partículas cúbicas de óxido de hierro de 30 nm.	12
2.5. Ciclos de histéresis simulados para diferentes arreglos de partículas 2D y 3D.	13
3.1. Representación esquemática de los órdenes magnéticos	16
3.2. Dependencia angular del término de energía Zeeman.	17
3.3. Dependencia angular de la energía de las partículas.	21
3.4. Ilustraciones de los mecanismos de relajación de Néel y Brown	22
3.5. Esquema de los ángulos utilizados para el desarrollo de la magnetización en el régimen superparamagnético	24
3.6. Ciclo de histéresis $M(H)$ con referencias a la forma de la energía en cada punto.	26
3.7. H_c , H_I y H_K en función de ϕ_n para monodominios y ciclo de histéresis para una partícula con orientación $\phi_n = \frac{\pi}{2}$	27
4.1. Cadena de nanopartículas con anisotropía uniaxial.	32
5.1. Comparación de los ciclos de histéresis de cadenas para los casos de alta y baja interacción con el ciclo sin considerar interacciones.	36

5.2. Ciclos de histéresis de la magnetización y campos dipolares en función de h para cada partícula de una cadena con orientación $\phi_n = 0$	37
5.3. Área de los ciclos de histéresis de la magnetización en función de h_K para diferentes valores de interacción dipolar.	39
5.4. Comparación entre los ciclos de histéresis para 4 regiones con distinta anisotropía.	40
5.5. Área relativa a en función de h_K para diferentes valores de interacción dipolar.	41
5.6. Ampliación del gráfico de a en función de h_K para diferentes valores de interacción dipolar.	42
5.7. Área de los ciclos de histéresis de la magnetización en función de h_K para diferentes frecuencias	43
6.1. Ciclos de histéresis y h_{dip} en función de h para cada partícula de una cadena con $h_K = 0,21$ (Región I), $N = 25$ y orientación $\phi_n = 0$	46
6.2. $\frac{H_c}{H_c(T=0)}$ y $h_{\text{dip máx}}^{\parallel}$ para cada partícula de cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I), diferentes longitudes y orientadas en $\phi_n = 0$	47
6.3. a en función de $\frac{H_c}{H_c(T=0)}$ donde se muestran los valores correspondientes para cada partícula de cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I), diferente longitud y orientadas en $\phi_n = 0$	47
6.4. Ciclos de histéresis $m(h)$ y h_{dip} en función de h de la partícula central de una cadena con $h_K = 0,21$ (Región I), $N = 25$ y diferentes orientaciones.	48
6.5. $h_{\text{dip máx}}^{\perp}$ para partículas de cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I), de longitud variable y orientadas en $\phi_n = \frac{\pi}{4}$	49
6.6. Ejemplos sobre la definición de ciclos ‘en fase’ y ‘en contrafase’.	50
6.7. Ciclos de histéresis $m(h)$ y h_{dip} en función de h para las partículas de una cadena con $h_K = 0,21$ (Región I), $N = 25$ y orientada en $\phi_n = \frac{\pi}{2}$	51
6.8. Efecto de las componentes $H_{\text{dip}}^{\parallel}$, H_{dip}^{\perp} o ambas sobre el área de los ciclos de histéresis para varias orientaciones de cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I) y $N = 25$	52
6.9. Ciclos de histéresis correspondientes a cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I) y $N = 25$, distribuidas al azar considerando interacción dipolar, sin considerar interacción dipolar, eliminando $H_{\text{dip}}^{\parallel}$ ó H_{dip}^{\perp}	53
7.1. Ciclos de histéresis y h_{dip} en función de h para cada partícula de una cadena con $h_K = 0,57$ (Región II), $N = 25$ en $\phi_n = 0$, considerando baja y alta interacción.	56
7.2. h_c y $h_{\text{dip máx}}^{\parallel}$ para cada partícula de cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II) y diferentes longitudes, orientadas en $\phi_n = 0$ junto con su predicción teórica.	57

7.3. a en función de h_c donde se muestran los valores correspondientes para cada partícula de las diferentes cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II), orientadas en $\phi_n = 0$	58
7.4. Ciclos de histéresis $m(h)$ y h_{dip} en función de h de la partícula central de una cadena con $h_K = 0,57$ (Región II) y $N = 25$ en diferentes orientaciones.	59
7.5. $h_{\text{dip máx}}^\perp$ para partículas de cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II), distinta longitud y orientadas en $\phi_n = \frac{\pi}{4}$	60
7.6. Ciclos de histéresis $m(h)$ y h_{dip} en función de h para las partículas de una cadena con $h_K = 0,57$ (Región II), $N = 25$ y orientada en $\phi_n = \frac{\pi}{2}$	61
7.7. a en función de h_c para todas las partículas de cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II), de diferente longitud y varias orientaciones y gráfica de las pendientes de los ajustes lineales en función de la orientación.	62
7.8. Efecto de las componentes H_{dip}^\parallel , H_{dip}^\perp o ambas sobre el área de los ciclos de histéresis para varias orientaciones de cadenas con $N = 25$	63
7.9. Ejemplos para ilustrar la definición del operador \hat{x}	64
7.10. Ejemplos para visualizar la definición de los indicadores de forma y circulación propuestos.	65
7.11. a e indicadores en función de ϕ_n para cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II) y $N = 25$	66
7.12. a e indicadores en función de ϕ_n para cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II) y $N = 25$, donde h_{dip}^\parallel fue forzado a 0 en la simulación.	67
7.13. Ciclos de histéresis correspondientes a cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II) y $N = 25$, distribuidas al azar considerando interacción dipolar, sin considerar interacción dipolar, eliminando H_{dip}^\parallel o H_{dip}^\perp	68
8.1. Primeras 10 iteraciones y ciclo final para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$ donde no se consideraron interacciones.	71
8.2. Ilustración que muestra la variación de las poblaciones de los mínimos para una cadena en la Región III sin interacciones.	72
8.3. Primeras 10 iteraciones y ciclo final para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$ cuando se consideran interacciones.	72
8.4. Primera iteración para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$ sin y con interacciones.	73
8.5. Ilustración que muestra la variación de las poblaciones de los mínimos para una cadena en la Región III con interacciones.	74
8.6. Primeras iteraciones y ciclo final para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$	74

8.7. Velocidad a la que cambia la magnetización v_m con las iteraciones t para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$	75
8.8. Ciclos finales para cadenas con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$ donde se forzó a las partículas a un mínimo.	76
8.9. Ciclos de m y h_{dip}^{\parallel} vs. h para la partícula central de una cadena con $h_K = 3$ (Región IV), $N = 25$ y orientación $\phi_n = 0$ para diferentes interacciones.	77
8.10. Ciclos m vs. h para cadenas con $h_K > 2,9$ (Región IV), $N = 25$ y orientación paralela.	78
8.11. a y pendiente p de los ciclos en función de la anisotropía. Se consideraron cadenas con $h_K > 2,9$ (Región IV), $N = 25$ y orientación paralela.	78
8.12. Ciclos de histéresis $m(h)$ y h_{dip} en función de h de la partícula central de una cadena con $h_K = 3,57$ (Región IV) y $N = 25$ en diferentes orientaciones.	79
A.1. Esquema que describe el movimiento de discos con eje y plano fácil en un tratamiento de destrucción magneto-mecánica.	85
A.2. Esquema del proceso de síntesis de discos para destrucción magneto-mecánica.	86
A.3. Imágenes de TEM y SEM de las MIONs y los MDs, respectivamente.	87
A.4. Mediciones de VSM para las MIONs y los discos.	88
A.5. Ciclos de magnetometría AC y SAR en función de la amplitud de campo para las MIONs a $f = 301$ kHz.	89
A.6. Mediciones de calorimetría para las MIONs y los MDs a $H_0 = 226$ Oe y $f = 301$ kHz.	89
A.7. Imágenes de microscopía óptica de las MIONs y los MDs en el campo remanente de un electroimán y en un campo mucho mayor.	90
A.8. Imágenes de SEM de células incubadas con MIONs y MDs por 24 h y que luego fueron deshidratadas y recubiertas de Au.	90
A.9. Viabilidad celular para cultivos sólo con MIONs o sólo con MDs evaluada en un cultivo control y los expuestos a los diferentes tratamientos.	91
A.10. Viabilidad celular para cultivos con MIONs y MDs evaluada en un cultivo control y los expuestos a los diferentes tratamientos.	92

Resumen

La hipertermia magnética, que está siendo estudiada como un tratamiento para el cáncer, consiste en la incorporación de nanopartículas magnéticas en un tumor y su subsecuente calentamiento mediante un campo magnético alterno. El aumento de temperatura de la zona tumoral por encima de los 42 °C puede causar la muerte de las células cancerígenas. El punto clave del tratamiento es la capacidad de las nanopartículas de absorber energía del campo magnético y de posteriormente convertirlo en calor, lo que depende de características morfológicas, magnéticas y reológicas.

Este trabajo tiene como objetivo estudiar el efecto de las interacciones dipolares entre nanopartículas sobre el área de los ciclos de histéresis de la magnetización cuando éstas se ordenan en un arreglo de cadenas con anisotropía uniaxial. Un aumento en el área de los ciclos significa una mayor capacidad de absorber potencia del campo alterno por unidad de masa de las partículas. Para abordar este estudio, se tomó un modelo de relajación magnética no lineal y se lo modificó con el fin de agregar interacciones dipolares. Mediante su implementación, se estudiaron cadenas de diferente longitud, orientadas en diferentes direcciones respecto al campo externo y con partículas con diferentes anisotropías, además de analizar el efecto de la frecuencia dentro en la región de interés experimental (100-1000 kHz).

Se distinguieron 4 regiones de interés, definidas por la relación del campo coercitivo efectivo y la amplitud del campo externo. Estas regiones fueron caracterizadas exhaustivamente. Se tomaron en cuenta las componentes del campo dipolar paralela y perpendicular al campo magnético externo en el análisis. Los estudios mostraron que en las regiones de menor anisotropía, las interacciones en cadenas ayudan a aumentar el área del ciclo de histéresis y en el caso de alta anisotropía, perjudican. Se pudo estudiar el caso de cadenas orientadas en diferentes direcciones respecto al campo así como el de cadenas distribuidas al azar. Se observó que las componentes del campo dipolar también presentan histéresis y que los cambios en sus ciclos tienen efectos que se reflejan en el ciclo de la magnetización.

Palabras clave: HIPERTERMIA, NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS, INTERACCIONES DIPOLARES, HISTÉRESIS, CAMPOS DIPOLARES, NANOMEDICINA

Abstract

Magnetic hyperthermia is being studied as a cancer treatment and consists in the incorporation of magnetic nanoparticles in a tumor with their subsequent heating through the application of an alternating magnetic field. The increase of temperature of the tumoral zone above 42 °C may cause the death of cancerigen cells. The key point of the treatment is the ability of the nanoparticles to absorb energy from the magnetic field and then convert it into heat, which depends on morphological, magnetic and rheological characteristics.

This work aims to study the effect of the dipolar interactions between nanoparticles on the area of the magnetization hysteresis loops when they are arranged in chains with uniaxial anisotropy. An increment in the area of the loops means a greater capacity to absorb power from the alternate field per unit mass of the particles. To address this study, a non-linear magnetic relaxation model was modified to add dipolar interactions. Through its implementation, chains of different lengths, oriented in different directions regarding the external field and with particles with different anisotropy values were studied. The effect of frequency was analyzed for the range of interest for the experiments (100-1000 kHz).

Four regions of interest were distinguished, defined by the relation between the effective coercive field and the amplitude of the external field. These regions were characterized extensively. The components of the parallel and perpendicular dipolar field were taken into account for this analysis. Our study showed that for regions of low anisotropy, the interactions in chains help to increase the area of the hysteresis loops and, for those of high anisotropy, they are detrimental. It was possible to study the case of chains oriented in different directions regarding the field as well as that of chains distributed randomly. It was observed that the components of the dipolar field also present hysteresis and that the changes in their cycles have effects that are reflected in the magnetization loops.

Keywords: HYPERTHERMIA, MAGNETIC NANOPARTICLES, DIPOLAR INTERACTIONS, HYSTERESIS, DIPOLAR FIELDS, NANOMEDICINE

Capítulo 1

Motivación

“Rien dans la vie n’est à craindre, tout doit être compris. C’est maintenant le moment de comprendre davantage, afin de craindre moins.”

— Maria Skłodowska-Curie

1.1. ¿Qué es el cáncer?

El cáncer es un amplio conjunto de enfermedades relacionadas con la división celular no regulada y descontrolada[1]. Aunque todos los cánceres son diferentes, todos tienen su origen en alteraciones del ADN o mutaciones somáticas[2].

Son estas alteraciones las que permiten que una célula cancerígena sobrepase los mecanismos regulatorios que controlan el crecimiento y proliferación de una célula normalmente.

1.1.1. Las “huellas” del cáncer

Los atributos o “huellas” del cáncer incluyen su proliferación sostenida e inmortalidad, la evasión de los mecanismos de apoptosis y de supresión de crecimiento, la inestabilidad del genoma, la inducción de angiogénesis e inflamación y, finalmente, la invasión y metástasis.

La inestabilidad del genoma es un factor determinante para que se produzca la mayoría de ellos[3]. En los cánceres hereditarios, esta inestabilidad resulta de mutaciones

en los genes de reparación del ADN. En los cánceres esporádicos (no hereditarios), algunos estímulos (en este caso denominados carcinógenos) provocan lesiones en el ADN. Los carcinógenos pueden ser factores del ambiente (radiación UV, radiación ionizante, químicos)[4] o endógenos, presentes a nivel celular (radicales libres)[5].

1.1.2. El desarrollo de un tumor maligno

Una neoplasia está dada por la proliferación acelerada e independiente de un grupo de células en un dado tejido. Pueden llegar a formar masas anormales, en cuyo caso se denominan tumores. Pueden clasificarse en benignas, potencialmente malignas o *in situ* y malignas[6]. Una neoplasia maligna, que implica la invasión y destrucción del tejido circundante y la posibilidad de diseminarse a otras partes del organismo (mediante los vasos sanguíneos o linfáticos), se llama comúnmente cáncer.

En la Fig. 1.1 se esquematiza la evolución de un tumor desde su etapa *in situ* hasta que una parte de él se desplaza para invadir otros tejidos.

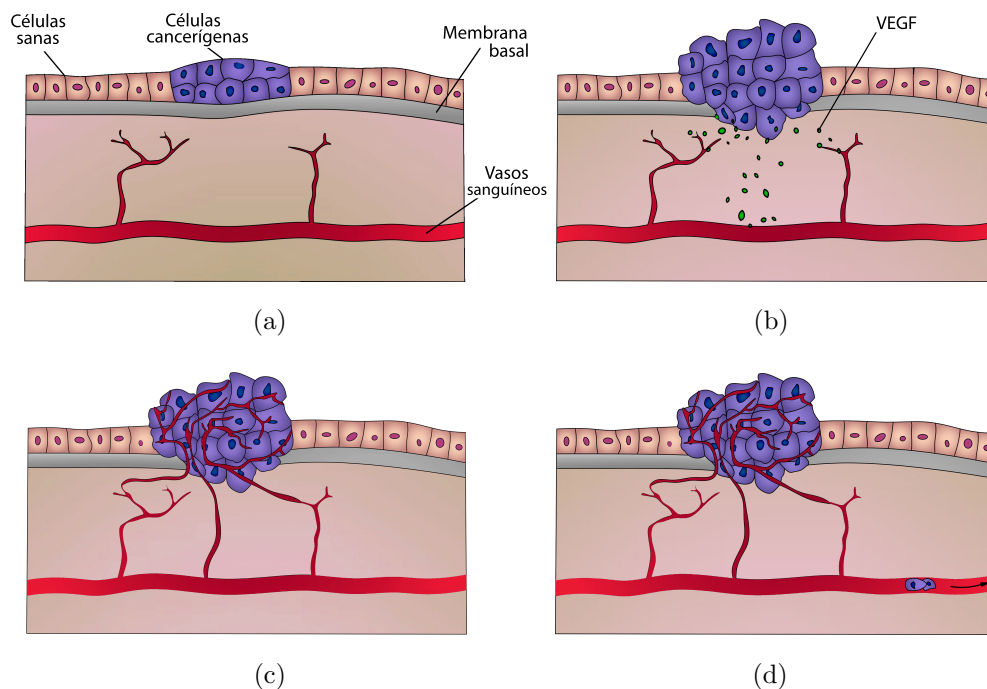


Figura 1.1: Esquema de la evolución de un tumor maligno. (a) Se desarrolla un cáncer *in situ* rodeado de tejido sano. (b) El tumor supera la membrana basal y libera factores de crecimiento endotelial (VEGF). (c) El tumor se vasculariza. (d) Parte del tumor se desprende y viaja por sangre a otro tejido para invadirlo.

El proceso comienza cuando un pequeño grupo de células empieza a proliferar a un ritmo mayor que el resto. El tumor deja de ser *in situ* cuando el mismo rompe la membrana basal del tejido. Las células cancerígenas comienzan a producir factores

de crecimiento endotelial (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*) en exceso[7], promoviendo la angiogénesis. De esta forma, el tumor se vasculariza para poder obtener nutrientes fácilmente, lo que le permite seguir creciendo aceleradamente. Una parte del tumor puede entrar en los vasos sanguíneos o linfáticos y transportarse hacia otra parte del organismo. La colonización e invasión de un tejido no adyacente u órgano es denominado metástasis. La capacidad de metastatizar es lo que distingue a los tumores malignos de los benignos y es la principal causa de las altas tasas de mortalidad en pacientes con cáncer[8].

1.2. Tratamientos convencionales para el cáncer

El cáncer puede provocar la muerte de un paciente si no es tratado adecuadamente. En Argentina, los tumores son la causa de aproximadamente un 20% del total de las muertes anuales. Esto representa aproximadamente 60000 muertes por año[9]. Se necesita un diagnóstico concreto y temprano y una buena planificación para tener efectividad en el tratamiento.

Los tratamientos convencionales para el cáncer, paliativos o curativos, son: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La cirugía y la radioterapia son tratamientos locales, mientras que la quimioterapia es general y afecta a cada rincón del organismo.

La cirugía es la disciplina oncológica más antigua, con miles de años desde su primera implementación, previa a la llegada de la anestesia y la antisepsis hace sólo 150 años[10]. Puede realizarse con el fin de extirpar un tumor *in situ*, remover el tumor primario para inhibir el crecimiento de las metástasis[11] o reducir el tamaño del tumor en casos en los que el mismo genere dolor o presión sobre alguna estructura corporal. Cuando un cáncer se expande, no es recomendable la cirugía, por lo que no es aplicable en estadíos tardíos. Además, la remoción del tumor primario puede provocar una reincidencia acelerada en unos pocos meses luego de la cirugía[12].

La radioterapia es un tratamiento en el que se utilizan altas dosis de radiación ionizante focalizada para dañar a las células cancerígenas. Parte del daño se produce por la absorción directa de radiación por parte de ciertas membranas, organelas y finalmente, el ADN. También se da una absorción indirecta, por parte de las moléculas de H_2O y O_2 , formándose especies reactivas del oxígeno (llamadas comunmente “radicales libres”) que producen daño oxidativo al ADN, lo que puede desencadenar la apoptosis [13]. Se irradian las regiones afectadas, pero parte de la radiación es absorbida por el tejido circundante y el material genético de algunas células, en principio sanas, también es dañado. Algunos de los efectos secundarios de la radioterapia son neumonitis por

radiación y dermatitis[14], cuya gravedad varía según la exposición y puede implicar la necrosis de tejido sano.

Más allá de los efectos secundarios, los tratamientos por radioterapia fallan en ciertos casos por resistencia tumoral intrínseca. A principios del siglo pasado, se observó que tanto los tejidos de plantas como los de animales se hacen más resistentes a la radiación ionizante en condiciones de hipoxia (en un microentorno con baja concentración de O_2). Es necesaria alrededor de 3 veces la dosis que daña células sanas para producir la muerte de células hipóxicas [15]. Como los tumores se desarrollan usualmente en condiciones de hipoxia, puede generarse radioresistencia debido a una baja concentración de radicales libres o por cambios en el metabolismo celular producidos luego del tratamiento[16].

La quimioterapia es un tratamiento que se basa en la incorporación de ciertos fármacos al organismo. Estos fármacos actúan retardando el crecimiento de células que proliferan a una tasa mayor que la usual. El fármaco a utilizar depende del tipo de tumor, su estadio y otras patologías del paciente. Posee efectos secundarios muy diversos que derivan del daño a células sanas que también proliferan a un ritmo acelerado como las de la médula ósea, los folículos pilosos y el epitelio intestinal[17]. En particular, se pueden nombrar la inmunosupresión, que conlleva un aumento en el riesgo de infección, y la neurotoxicidad o patologías neurológicas, que son frecuentes a altas dosis de fármacos [18].

En los últimos años, la comunidad médica ha enfocado su interés en el desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer, con la esperanza de conseguir un tratamiento con pocos o ningún efecto secundario. Algunos de los tratamientos en proceso de investigación y desarrollo son las terapias génicas[19], las terapias con virus genéticamente modificados [20], la inmunoterapia[21], la hipertermia mediada por nanopartículas magnéticas [22], entre otros.

1.3. Hipertermia

La hipertermia es el aumento de la temperatura corporal por encima de la promedio, que es de 37 °C. Este aumento de temperatura puede producir daños permanentes a las células del organismo mediante la activación del mecanismo de apoptosis o muerte celular programada, mecanismo inhibido por gran parte de las células cancerígenas. Las células tumorales son más sensibles que las sanas ante un tratamiento por hipertermia. Esto se debe a la gran vascularización del tumor que permite que la zona se caliente más y a que la mayoría de las neoplasias se mantienen en un ambiente hipóxico y de pH bajo, condiciones favorables para generar muerte celular por hipertermia[15].

Hay varios tipos de hipertermia: local, regional y de todo el cuerpo. Su aplicación depende de la localización, diseminación y profundidad del tumor en el cuerpo[23].

En 1866, el cirujano alemán Carl D.W. Busch realizó la primera publicación sobre la hipertermia como tratamiento para el cáncer. La misma relata el caso de una de sus pacientes con sarcoma avanzado en su cara. La paciente, luego de la remoción del tumor, sufrió una infección cutánea bacteriana llamada erisipela que le generó fiebre. Tras la exposición a altas temperaturas, el tumor entró en regresión[24].

En 1891, el cirujano norteamericano William B. Coley logró desarrollar una toxina que causa erisipela y su típico cuadro febril. Inyectó esta toxina en varios tumores y estudió su comportamiento[24]. Estos antecedentes y muchos más promovieron el interés por lograr hipertermia local controlada.

1.3.1. La hipertermia magnética como tratamiento para el cáncer

Para lograr focalizar el proceso de calentamiento en la zona tumoral y poder controlarlo adecuadamente se utiliza la técnica de hipertermia magnética mediada por nanopartículas magnéticas.

La idea general del futuro tratamiento es inyectar nanopartículas magnéticas al paciente y dirigir las hasta el tumor mediante gradientes de campo magnético o dándoles una funcionalidad mediante su recubrimiento. Una vez en la zona deseada, las nanopartículas, gracias a su pequeño tamaño, pueden ser internalizadas por las células mediante 4 rutas diferentes de endocitosis (mediada por caveolas, pinocitosis, macropinocitosis y fagocitosis) [25]. Una vez en el citoplasma celular o dentro de alguna organela, se aplica un campo magnético alterno con el fin de que parte de la energía magnética sea absorbida por las nanopartículas, que la liberarán en forma de calor por algún mecanismo. En la Fig. 1.2 se presenta un esquema del procedimiento.

1.3.2. Beneficios de la hipertermia magnética

La hipertermia es un tratamiento local, que no implica la exposición a radiación ionizante ni fármacos de alcance integral para el organismo. Además, es selectivo, pues como ya se mencionó, las células cancerígenas son dañadas más fácilmente que las sanas debido a que las condiciones tumorales favorecen la apoptosis.

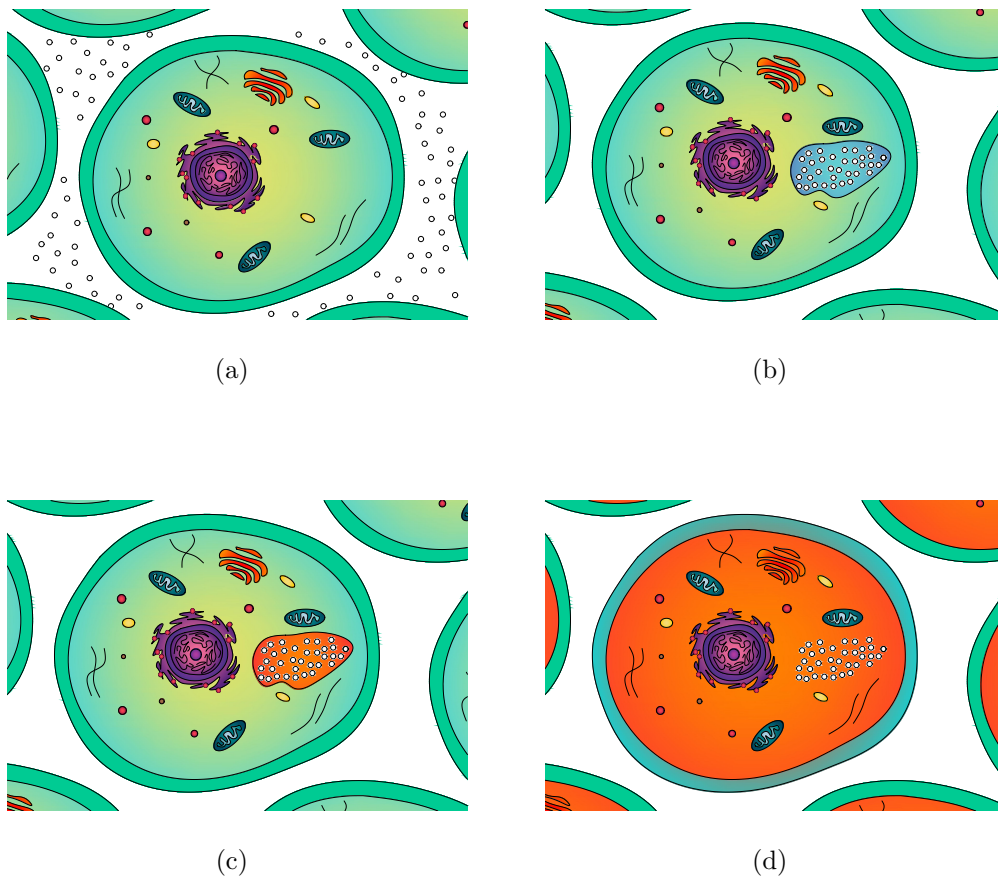


Figura 1.2: Esquema del procedimiento de hipertermia mediada por nanopartículas en una célula. El color anaranjado representa un aumento de temperatura. (a) Las nanopartículas se encuentran localizadas en el espacio intercelular en el tejido de interés. (b) La célula internaliza a las nanopartículas mediante alguna ruta de endocitosis. (c) Tras la aplicación de un campo magnético alterno, se libera energía en forma de calor. (d) El aumento de temperatura en toda la zona desencadena la muerte celular.

La muerte celular desencadenada por los tratamientos de hipertermia magnética puede ocurrir principalmente por dos mecanismos: apoptosis y necrosis. Las células que mueren por necrosis, como resultado de una afección aguda, generalmente se hinchan y estallan. Derraman sus contenidos en el espacio intercelular, lo que provoca una respuesta inflamatoria potencialmente dañina. Por el contrario, una célula que sufre apoptosis muere “prolijamente”, sin dañar a sus vecinos. La célula se encoge y se condensa. El citoesqueleto colapsa, la envoltura nuclear es digerida y el ADN se fragmenta. Lo que es más importante, la superficie celular es alterada y presenta señales que hacen que la célula moribunda sea rápidamente fagocitada, ya sea por una célula vecina o por un macrófago (una célula fagocítica especializada) antes de que ocurra una fuga de su contenido[26].

Otros mecanismos indirectos son el estrés mitocondrial y el estrés oxidativo. El estrés

mitocondrial se produce por el cambio de permeabilidad de la membrana de la mitocondria [27] y el estrés oxidativo por los efectos de radicales libres generados durante el tratamiento que deterioran diferentes moléculas y estructuras [13]. Ambos tipos de estrés terminan desencadenando la apoptosis celular.

Para finalizar, la hipertermia podría ser una alternativa en los casos en los que se presente resistencia tumoral a la radiación ionizante. Ya se ha utilizado en combinación con los tratamientos tradicionales de radioterapia y quimioterapia, bajo la premisa de que las células expuestas a hipertermia son más sensibles a ellos[28].

1.4. Estado del arte

Actualmente, el uso de hipertermia se ha comprobado en el contexto de múltiples ensayos clínicos en pacientes con tumores de alto riesgo o tumores avanzados, como por ejemplo: próstata, ovario, peritoneo, células del sistema nervioso central y sarcomas[29–31]. En algunos casos se ha comprobado la sinergia entre hipertermia y radioterapia o quimioterapia [28]. Los resultados obtenidos hasta la fecha han generado buenas expectativas, como así también los estudios experimentales. Se están investigando terapias combinadas de la hipertermia magnética con otros tratamientos experimentales tales como inmunoterapia[32] y destrucción magneto-mecánica (ver Apéndice A).

Sin embargo, no hay un protocolo estándar a seguir. No hay una sistematización para determinar el número de sesiones y su duración, la definición de la temperatura máxima a aplicar y del volumen de tratamiento en situaciones clínicas.

Hay otras limitaciones, aún más importantes, como la difícil predictibilidad de la respuesta de las nanopartículas *in vivo* y los bajos valores de SAR (ver Sec. 3.6) que se consiguen en estas condiciones, lo cual exige una alta concentración de nanopartículas. Otro problema es la incapacidad de medir la temperatura real, localmente.

Dado que estudios previos[33] muestran cómo las partículas se aglomeran en las células, queda por estudiar en profundidad los mecanismos de relajación magnética y cómo estos son afectados por las interacciones entre partículas, principalmente dipolares.



Teniendo en consideración lo antes mencionado, en esta tesis se estudió el efecto de las interacciones dipolares entre nanopartículas cuando las mismas forman una cadena. Para ello, se tomó un modelo no lineal previo[34] y se agregaron las interacciones dipolares a través de dos componentes de campo dipolar: la paralela y la perpendicular al campo externo. Debido al arreglo considerado, la relajación mediante el mecanismo

de Brown (que conlleva el movimiento de las partículas) está inhibida en casi todas las condiciones y nos centramos en la de Néel (ver Sec. [3.4.2](#)). Se implementó el modelo mediante un programa y se simularon diferentes casos de interés. El estudio es de suma importancia para lograr entender el efecto producido por las interacciones en el calentamiento por hipertermia.

Capítulo 2

Antecedentes

“I never am really satisfied that I understand anything; because, understand it well as I may, my comprehension can only be an infinitesimal fraction of all I want to understand about the many connections and relations which occur to me.”

— Augusta Ada King, Countess of Lovelace

En este capítulo expondremos algunos conceptos introductorios en el área de la hipertermia magnética y ciertos aspectos que conciernen a la formación de arreglos de nanopartículas en experimentos.

2.1. Modelos previos

Rosensweig (ver Ref. [35]) desarrolló un modelo para la magnetización de nanopartículas monodominio no interactuantes basado en la Teoría de Respuesta Lineal (LRT de *linear response theory*). Todos los ciclos de histéresis en el contexto de este modelo son elipses. Consideró un campo magnético oscilante H y estudió el régimen en el cual la magnetización M responde linealmente al campo, es decir, $\vec{M} = \chi \vec{H}$, con χ la susceptibilidad magnética. Supuso que en un fluido magnético bajo la acción de un campo oscilante, la magnetización relaja según la ecuación [35]:

$$\dot{M}(t) = \frac{1}{\tau}[M_0(t) - M(t)] \quad (2.1)$$

con τ el tiempo de relajación y M_0 la magnetización de equilibrio. Es de interés el cálculo de la potencia absorbida por las nanopartículas durante un ciclo, denominada

tasa de absorción específica (SAR de *specific absorption rate*). Rosensweig da una expresión analítica para el SAR .

En este modelo, el tiempo de relajación τ está dado por el tiempo de relajación de Néel τ_N y el de Brown τ_B (ver Sec. 3.4.2) con la siguiente dependencia:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B}, \quad (2.2)$$

donde se está considerando a ambos mecanismos como independientes. Esto no está completamente justificado y trae problemas cuando $\tau_N \sim \tau_B$ [36].

El modelo de Rosensweig es bastante utilizado debido a que es intuitivo y presenta una solución analítica [33], en contraposición a otros modelos como el de Usov [37] o el de Mamiya [38]. Sin embargo, su rango de validez limitado, en condiciones experimentales tanto *in vitro* como *in vivo*, ha dado lugar a la búsqueda de modelos alternativos. Su gran contribución, además de ser un trabajo pionero, es identificar y utilizar claramente los mecanismos de relajación.

2.2. Magnetosomas

Los magnetosomas son arreglos de nanopartículas magnéticas envueltas por una biomembrana lipídica. Son formados por la precipitación de cristales de magnetita (Fe_3O_4) por la acción de bacterias magnetotácticas [39]. Las partículas en el magnetosoma se alinean en la dirección cristalina [111], que es un eje fácil de magnetización de la magnetita, formando una cadena [40]. Este arreglo posee anisotropía magnetocristalina cúbica (ver Sec. 3.2.2).

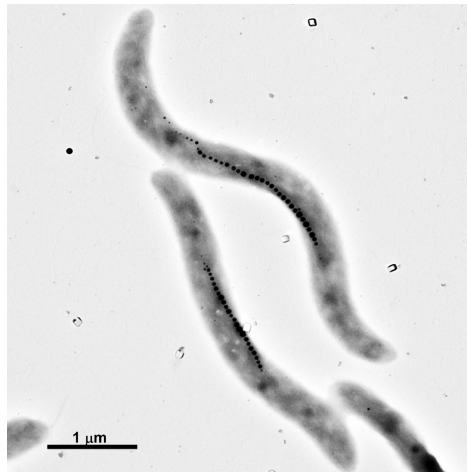


Figura 2.1: Imagen de TEM de bacterias magnetotácticas con magnetosomas en su interior reproducida desde la Ref. [41].

En la Fig. 2.1 se pueden ver bacterias magnetotácticas con magnetosomas en su interior en una imagen de microscopía electrónica de transmisión (TEM) tomada por Lourdes Marcano y su grupo de investigación de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU)[41]. Vemos que se trata de cadenas unidimensionales de nanopartículas con una longitud bastante importante (> 20 partículas).

Se han podido formar arreglos (2D y 3D) de bacterias distribuidas al azar u orientadas a través de un campo magnético uniforme (depositando en un sustrato de Si y en agar, respectivamente). Con estos arreglos, se midieron los ciclos de histéresis aplicando el campo externo en diferentes ángulos respecto al eje fácil. En la Fig. 2.2 se reproducen los resultados presentados en la Ref. [40]. Los autores destacan que para los arreglos de magnetosomas orientados a 90° respecto al campo aplicado se tiene un ciclo de histéresis, lo cual no es esperable según el modelo de Stoner-Wohlfarth[42].

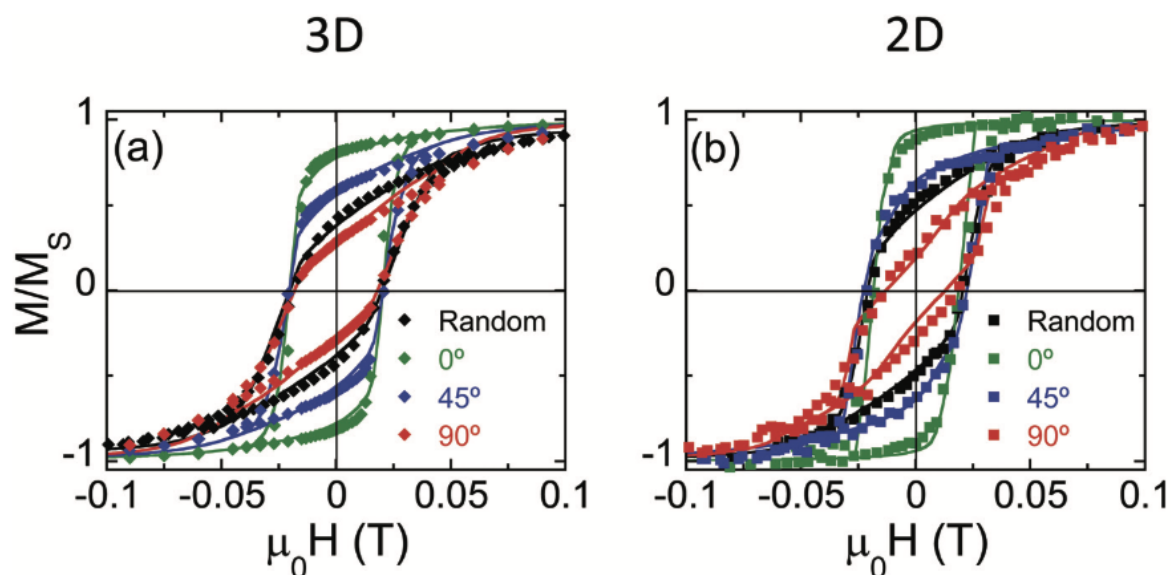


Figura 2.2: Ciclos de histéresis para arreglos (a) 3D y (b) 2D de bacterias magnetotácticas distribuidas al azar y orientadas a 0° , 45° y 90° respecto al campo aplicado. Los puntos corresponden a mediciones realizadas y las líneas a simulaciones. Imagen reproducida desde la Ref. [40].

Se comprobó que las bacterias magnetotácticas que crecen en un medio rico en Co pueden precipitar magnetosomas de partículas dopadas con el mismo (sustituyendo el Fe^{2+} de la magnetita por un Co^{2+} , obteniéndose CoFe_2O_4)[43].

Los magnetosomas han podido ser aislados para trabajar con ellos fuera de las bacterias[44]. Una vez aisladas, se las ha utilizado en experimentos de hipertermia tanto *in vitro*[45, 46] como *in vivo*[46]. El SAR reportado para magnetosomas dentro de bacterias es de $115 \pm 12 \frac{\text{W}}{\text{g}_{\text{Fe}}}$, mientras que para magnetosomas aislados es de $864 \pm 13 \frac{\text{W}}{\text{g}_{\text{Fe}}}$ cuando la amplitud del campo AC es de 230 Oe[45].

2.3. Arreglos de nanopartículas

Los arreglos de nanopartículas magnéticas son un tema de estudio en auge pues hay evidencia experimental[47, 48] que hace pensar que determinadas configuraciones son más favorables que otras, aumentando el calentamiento en tratamientos por hipertermia magnética.

Para estudiar estos arreglos, por lo general se fijan las partículas en agar mientras se aplica un campo. Hay otros casos en los que la formación de estructuras se da espontáneamente para partículas con ciertas características. Variando las formas y tamaños de partículas se han detectado cambios repentinos en los ciclos bajo ciertos parámetros, que llevan a un mayor calentamiento. En la Fig. 2.3 se presentan los ciclos de histéresis para diferentes amplitudes de campo correspondientes a nanopartículas cúbicas de diferentes tamaños, reproducidos de la Ref. [49].

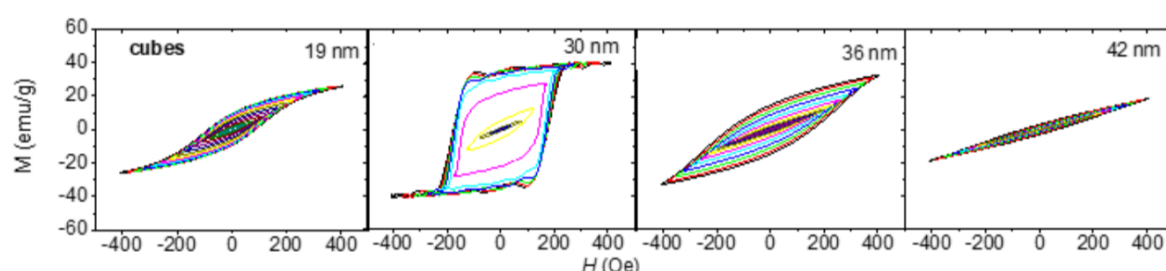


Figura 2.3: Ciclos de histéresis medidos a $f = 310$ kHz para partículas cúbicas de óxido de hierro de diferentes tamaños. Los diferentes colores representan la amplitud del campo aplicado. Imagen modificada de la Ref. [49].

Los autores hipotetizan que el aumento en el área encerrada por los ciclos (que lleva a un mayor SAR , ver Sec. 3.6) correspondientes a las partículas de 30 nm se debe a la formación espontánea de arreglos similares a cadenas[49], que se muestran en la imagen de la Fig. 2.4.

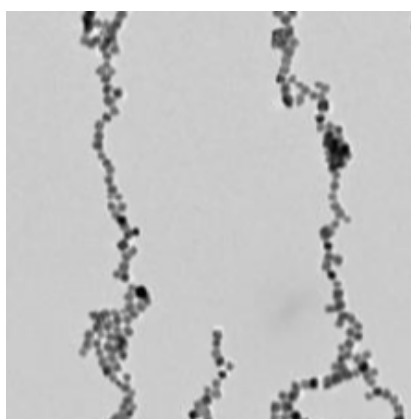


Figura 2.4: Estructuras similares a cadenas que forman las partículas cúbicas de óxido de hierro de 30 nm. Imagen modificada de la Ref. [49].

Finalmente, hay trabajos teórico-computacionales que evalúan los ciclos para distintos arreglos: cadenas, cilindros, anillos, cubos, clusters irregulares. En la Fig. 2.5 se reproducen desde la Ref. [48] los resultados de simulaciones de ciclos de histéresis para algunos de estos arreglos. Los autores afirman que el arreglo ideal para un experimento de hipertermia parece ser el de la cadena uniaxial.

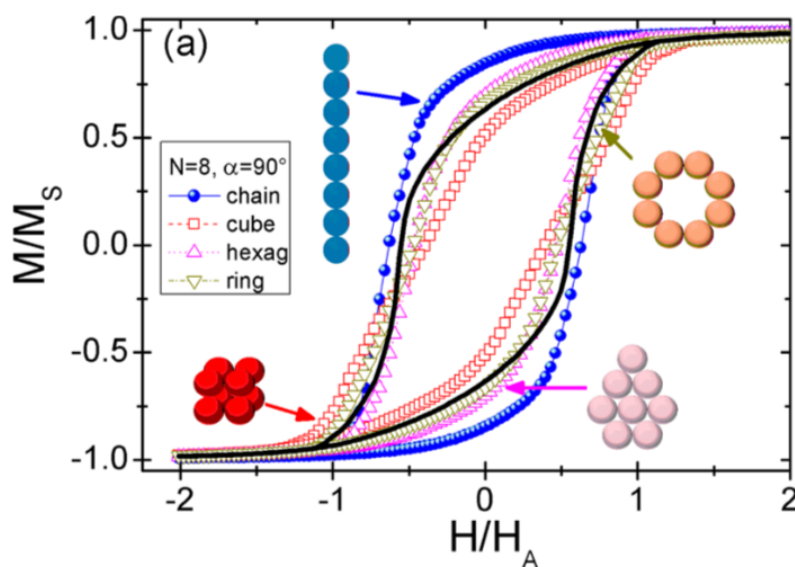


Figura 2.5: Ciclos de histéresis simulados para diferentes arreglos de partículas 2D y 3D reproducidos desde la Ref. [48].

2.4. Estructura de la tesis

Ya hemos dado un contexto general que permite entender el marco de esta tesis, para pasar a la exposición del trabajo realizado. Daremos una idea sobre la información que podemos encontrar en cada capítulo a fin de amenizar su lectura.

En el Capítulo 1 se presentó la motivación del trabajo. Se dio una idea sobre el cáncer, sus tratamientos convencionales y se realizó una breve reseña sobre la hipertermia magnética a nivel celular.

En el Capítulo 2 se comentaron algunos modelos previos que abordan el calentamiento y la relajación magnética de las partículas. Se presentaron las cadenas de nanopartículas precipitadas por bacterias magnetotácticas, los magnetosomas. Además, se mostraron algunos estudios previos sobre la influencia de arreglos de partículas en el calentamiento AC.

En el Capítulo 3 se encontrarán todos los conceptos físicos necesarios para tratar el problema de la relajación magnética y que serán las bases para nuestro trabajo.

En el Capítulo 4 se describirán con detalle el modelo utilizado como punto de partida y el proceso de agregar las interacciones dipolares al mismo. También se hará un resumen sobre los aspectos más importantes durante la implementación del modelo a través de un programa en el lenguaje C++.

En los Capítulos 5-8 se presentarán los resultados obtenidos mediante las simulaciones de cadenas de nanopartículas realizadas para diferentes valores de anisotropía. En el Capítulo 5 se hará una separación en regiones de interés, dando una breve descripción sobre cada una. En los Capítulos 6-8 se estudiarán con detalle las regiones presentadas.

En el Capítulo 9 se darán las ideas más importantes surgidas del estudio realizado y se encontrarán las conclusiones del trabajo.

En el Apéndice A se anexa el desarrollo y los resultados a la fecha de un proyecto experimental en el cual la autora de esta tesis participa. El proyecto se trata de la combinación de la hipertermia magnética y otro tratamiento experimental, la destrucción magneto-mecánica.

Capítulo 3

Fundamentos de magnetismo y nanopartículas

*“Do not go gentle into that good night,
Rage, rage against the dying of the light.”*
— Dylan Marlais Thomas

3.1. Magnetismo

El magnetismo que se observa en un medio material tiene su origen microscópico en el comportamiento magnético de los átomos que lo constituyen. El origen del magnetismo es explicado mediante el formalismo de la Mecánica Cuántica. En muchas ocasiones es necesario recurrir a esta teoría para entender ciertos fenómenos. Sin embargo, existen otros tantos en los cuales un tratamiento clásico, con algunos “ingredientes” de Mecánica Cuántica (anisotropía, intercambio, etc.), es suficiente para describir el sistema en estudio.

En general, y particularmente en este trabajo, cuando se habla de magnetización se hace referencia principalmente a la contribución de los electrones, debido a que su momento magnético es ~ 2000 veces mayor que el nuclear (por ser la masa del protón ~ 2000 veces la masa del electrón).

Existen diferentes estados o tipos de orden magnético en los materiales[50], a saber:

- **Ferromagnetismo:** Todos los momentos están fuertemente correlacionados y se orientan en el mismo sentido. Esto da lugar a una magnetización espontánea

grande. En el término de intercambio (Ver Sec. 3.2.3), la constante \mathcal{J} es positiva.

- **Antiferromagnetismo:** De acuerdo a la hipótesis de Néel[51], un antiferromagneto puede ser representado como una superposición de planos ferromagnéticos cuyos momentos se orientan en sentido contrario. En sistemas masivos, esto corresponde a una magnetización espontánea nula, aunque en nanopartículas existirá un momento magnético neto por la descompensación de los planos, debido a la gran relación superficie-volumen. En el término de intercambio (Ver Sec. 3.2.3), la constante \mathcal{J} es negativa.
- **Ferrimagnetismo:** Es similar al caso de un material antiferromagnético, pero en él, una de las redes tiene un momento magnético mayor que la otra y existe una componente neta de magnetización.
- **Paramagnetismo:** Todos los espines se comportan de manera “independiente”. Las fluctuaciones térmicas dominan el comportamiento sobre la energía de intercambio.

En la Fig. 3.1 se esquematizan los diferentes órdenes magnéticos mencionados.

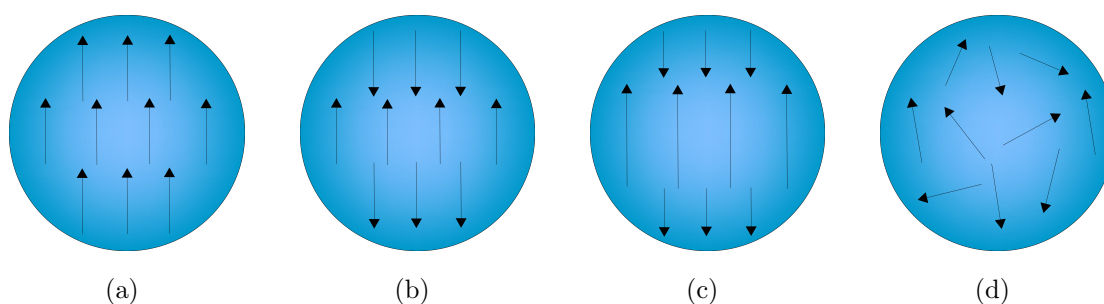


Figura 3.1: Representación esquemática de los órdenes magnéticos. (a) Material ferromagnético. (b) Material antiferromagnético. (c) Material ferrimagnético. (d) Material paramagnético.

3.2. Energías magnéticas

Existen diversos términos que contribuyen a la energía de un sistema magnético. En esta sección se mencionarán algunos de los más importantes.

3.2.1. Energía Zeeman

Este término de energía tiene su origen en la interacción de un momento magnético $\vec{\mu}$ con el campo \vec{H} que actúa sobre él. Su expresión está dada por[52]:

$$E_Z = -\vec{\mu} \cdot \vec{H}. \quad (3.1)$$

Esto significa que el término Zeeman, si predomina sobre los demás, orientará a la magnetización hacia la dirección del campo, como se puede ver en la Fig. 3.2. Este proceso, sin embargo, no es instantáneo y depende de los otros términos de energía y de la relajación magnética del sistema.

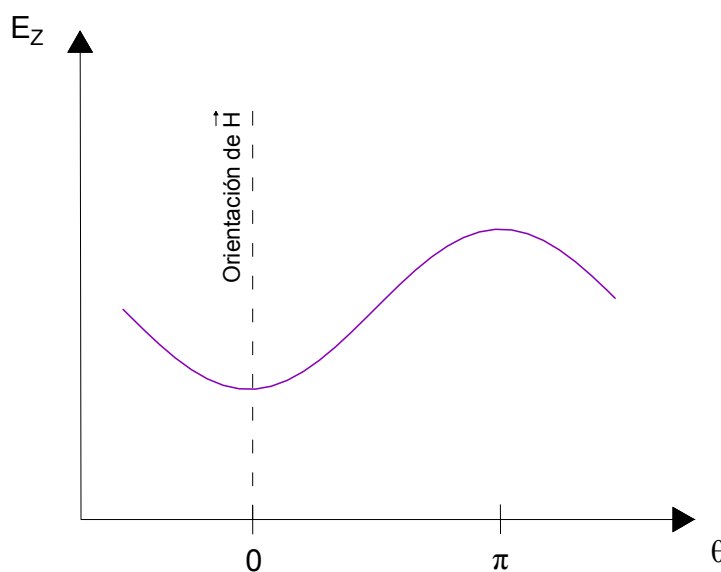


Figura 3.2: Gráfica del término de energía Zeeman en función del ángulo θ , comprendido entre el campo \vec{H} y el momento magnético $\vec{\mu}$.

Hay que destacar que este término tiene una simetría unidireccional, es decir, no solo hace preferencial una dirección, sino también un sentido. Ésta es una gran diferencia con los demás términos de energía.

3.2.2. Energía de anisotropía

La anisotropía magnética es un término de energía que tiene diversos orígenes y rompe la simetría espacial de la orientación de la magnetización. Esto significa que dicha anisotropía introduce direcciones energéticamente favorables en las cuales la magnetización tratará de orientarse. Así mismo, aparecen direcciones energéticamente desfavorables que no son convenientes para la magnetización. A las primeras se las conoce como ejes fáciles mientras que las segundas son ejes difíciles.

Se pueden clasificar las anisotropías según las diferentes fuentes que las producen:

- **Anisotropía magnetocristalina:** la estructura cristalina atómica induce direcciones preferenciales en el material. Se debe a la interacción espín-órbita, pues los orbitales electrónicos están vinculados a la estructura cristalográfica y su interacción con los espines hace que se alineen a lo largo de un eje cristalográfico determinado[53]. En particular, en el caso de un eje fácil, o sea simetría uniaxial, el término de energía correspondiente se puede expresar como:

$$E_{\text{cris}} = -K_u V (\hat{\eta} \cdot \hat{\mu})^2 \quad (3.2)$$

donde K_u es la constante de anisotropía magnetocristalina uniaxial del sistema, V el volumen del material, $\hat{\eta}$ la dirección del eje fácil y $\hat{\mu}$ la dirección del momento magnético.

- **Anisotropía magnetostática o de forma:** la contribución dada por la presencia de cargas magnéticas en la superficie de un material magnetizado que genera en su interior un campo demagnetizante es responsable de la energía magnetostática [54]. Como su nombre lo indica, la simetría espacial de esta anisotropía está determinada por la forma del material magnético. La expresión de la energía magnetostática está dada por:

$$E_{\text{mag}} = \frac{1}{8\pi} \int H_d^2 dV, \quad (3.3)$$

donde H_d es el módulo del campo demagnetizante y dV el diferencial de volumen.

- **Anisotropía de superficie:** se debe a la disminución del número de coordinación de los átomos en la superficie del material. Su importancia se incrementa al aumentar el cociente área-volumen. Es una anisotropía de carácter local y está íntimamente relacionada con la interacción espín-órbita [55].
- **Anisotropía magnetoelástica:** también conocida como anisotropía inducida por tensiones. La magnetostricción y otras fuentes de tensiones originan direcciones preferenciales para la orientación de la magnetización. Si se aplican tensiones externas, la energía puede ser escrita como:

$$E_{\text{ten}} = -\frac{3}{2} \lambda_s \sigma S \cos \Theta, \quad (3.4)$$

donde λ_s es la constante de magnetostricción, σ la tensión aplicada, S la superficie de la partícula y Θ el ángulo entre la magnetización y el eje del tensor de tensiones[55].

3.2.3. Energía de intercambio

Este termino está descripto por la Mecánica Cuántica. Corresponde al caso en que los electrones solapan sus funciones de onda (estando suficientemente próximos). Su origen está relacionado con el principio de exclusión de Pauli [56]. Heisenberg formuló un hamiltoniano efectivo para representar la interacción de dos átomos vecinos cuyos espines son \mathbf{S}_i y \mathbf{S}_j [52]:

$$\mathcal{H} = -2 \sum_{ij} \mathcal{J} \mathbf{S}_i \cdot \mathbf{S}_j \quad (3.5)$$

donde \mathcal{J} es la constante de intercambio. Cuando $\mathcal{J} > 0$, los espines se alinean paralelamente y se tiene un orden ferromagnético, en cambio, cuando $\mathcal{J} < 0$, los espines se alinean antiparalelamente y se tiene un orden antiferromagnético.

3.3. Dominios y monodominios magnéticos

Un dominio es una región dentro de un material magnético que presenta su magnetización en una dirección determinada, uniformemente. Los materiales magnéticos presentan estructuras multidominio, que se corresponden al estado que minimiza su energía completa [57]. Las regiones de magnetización uniforme están separadas por paredes de dominio, que tienen una energía de formación asociada.

Existe una competencia entre la energía magnetostática, proporcional al volumen del material, y la energía de formación de las paredes de dominio, proporcional al área entre ellos. Por debajo de un tamaño crítico, el cociente área-volumen se hace tan grande que al sistema no le favorece formar dominios. Dicho tamaño depende de la relación entre la anisotropía y el intercambio del material. Las estructuras magnéticas cuya dimensión es inferior a este tamaño crítico se denominan monodominios y se caracterizan por invertir coherentemente su magnetización. Estos monodominios tienen radios del orden de los nanómetros, variando según el material. Para materiales magnéticos típicos, el límite dimensional está entre 20-800 nm[57].

En los sistemas monodominio, el campo necesario para invertir la magnetización de un material previamente saturado, llamado campo coercitivo, es en general mayor que en los materiales masivos. Ésto se debe a que la inversión total de la magnetización es muy costosa. En cambio, en los materiales multidominio, la inversión se produce mediante el movimiento de las paredes de dominio[55].

Cuando hablamos de la magnetización de una dada partícula, nos referimos a su momento magnético $\vec{\mu}$. Dicho momento magnético es una cantidad vectorial con propiedades de adición y transformación propia de los vectores. Es el límite clásico (cuando $|\mathbf{J}| \rightarrow \infty$ y $\hbar \rightarrow 0$) de $g\mu_B\mathbf{J}$, con g el factor de Landé, μ_B el magnetón de Bohr y \mathbf{J} el momento total de la partícula.

El momento magnético se puede expresar como $\vec{\mu} = M_s V \hat{\mu}$, donde $\hat{\mu}$ es su dirección, M_s es la magnetización de saturación del material (que tiene como unidades $\frac{\text{emu}}{\text{cm}^3}$) y V el volumen de la partícula.

3.4. Relajación magnética

Se entiende por relajación magnética al proceso por el cual la magnetización tiende a orientarse hacia el estado de equilibrio en un tiempo característico τ^* . El problema es, en general, complejo. También lo es particularmente para el caso de las nanopartículas, pues existen diversos términos de energía que entran en juego y que determinan el “paisaje de energía” para una partícula dada. Existen varios modelos en los que se trata el problema de la dinámica de la magnetización y por ende el de la relajación magnética, como los modelos de Landau-Lifschitz, Gilbert, etc [58].

En este trabajo, describimos la relajación de una nanopartícula magnética utilizando el concepto de tiempo de relajación. Dicho tiempo se define como el necesario para que el momento magnético alcance su orientación de equilibrio, en otras palabras, es τ^* tal que:

$$\vec{\mu} = \vec{\mu}_{in} + (\vec{\mu}_{eq} - \vec{\mu}_{in}) \exp\left(-\frac{t}{\tau^*}\right) \quad (3.6)$$

donde $\vec{\mu}_{in}$ es la magnetización inicial, t el tiempo transcurrido y $\vec{\mu}_{eq}$ la magnetización de equilibrio.

Consideremos una partícula magnética con una anisotropía efectiva uniaxial K , de volumen V y a una temperatura T . Según la Ec. 3.2, se tiene una situación como la esquematizada en la Fig. 3.3, donde θ hace referencia esta vez al ángulo comprendido entre el eje de anisotropía y el momento magnético. Se puede ver que la energía posee dos mínimos, uno en $\theta = 0$ que de ahora en más llamaremos “mínimo 0” y otro en $\theta = \pi$ que denominaremos “mínimo 1”.

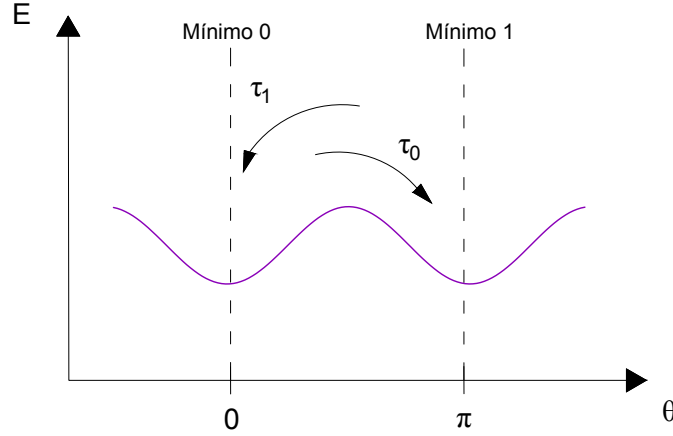


Figura 3.3: Energía de las partículas en función del ángulo θ comprendido entre el eje fácil y el momento magnético, donde se pueden ver dos mínimos con los tiempos de relajación asociados a una partícula que relaja de uno a otro.

La relajación de la magnetización, que es en este caso es una inversión, desde el mínimo 0 hasta el mínimo 1 tiene un tiempo de relajación asociado τ_1 , mientras que la relajación desde el mínimo 1 al mínimo 0 posee otro tiempo τ_0 . Cada uno de estos tiempos sigue una ley de Arrhenius $\tau_i = \bar{\tau} \exp\left(\frac{E_{B_i}}{k_B T}\right)$ [57], donde $\bar{\tau}$ es el tiempo de relajación a $T \rightarrow \infty$ y E_{B_i} la energía de barrera correspondiente. El tiempo efectivo τ^* para pasar de un mínimo a otro, de acuerdo con la ecuación maestra (Ver Sec. 3.4.1), está dado por:

$$\frac{1}{\tau^*} = \frac{1}{\tau_0} + \frac{1}{\tau_1}. \quad (3.7)$$

Se puede pensar en un experimento en el cual la ventana temporal sea τ_m . Según el tipo de experimento, τ_m puede cambiar en varios órdenes de magnitud (por ejemplo, $\tau_m \sim 100$ s en mediciones de magnetización DC y $\tau_m \sim 10^{-12}$ s en experimentos de difracción de neutrones [57]). Si $\tau^* < \tau_m$, el sistema podrá responder a los cambios (de temperatura, campo, etc), alcanzando el equilibrio termodinámico. En cambio, si $\tau > \tau_m$, el momento magnético no alcanzará a relajarse, es decir, no estará en equilibrio termodinámico.

3.4.1. Ecuación maestra

Consideremos la situación de la Fig. 3.3 con p_0 la población del mínimo 0 y p_1 la del mínimo 1. La población total es entonces $N = p_0 + p_1$. El cambio de la población

del mínimo 0 en el tiempo está dado por las partículas que relajan al mínimo 1 con un tiempo de relajación τ_0 y aquellas que pasan del mínimo 1 al 0 con un tiempo de relajación τ_1 . Considerando estas dos contribuciones, un modelo sencillo para ponderar la evolución de las poblaciones en el tiempo se resume en la ecuación maestra:

$$\dot{p}_0 = -\frac{p_0}{2\tau_0} + \frac{p_1}{2\tau_1}. \quad (3.8)$$

Dicha ecuación refleja el hecho de que la relajación magnética de las nanopartículas es un fenómeno markoviano[59].

3.4.2. Mecanismos de relajación

La relajación del momento magnético puede darse a través de dos mecanismos: la rotación del momento magnético a través de la barrera de energía (relajación de Néel) o la rotación de la partícula, solidaria a su momento magnético, en el fluido en el que está inmersa (relajación de Brown)[60]. Ambos procesos se ilustran en la Fig. 3.4

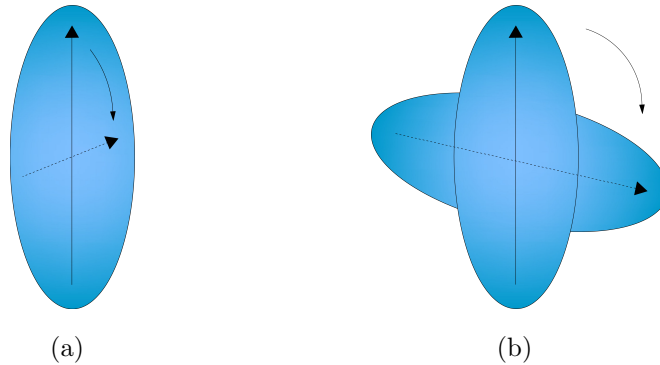


Figura 3.4: Ilustraciones de los mecanismos de relajación de Néel y Brown. (a) Mecanismo de Néel, donde el momento magnético rota. (b) Mecanismo de Brown, donde la partícula rota, solidaria a su momento magnético.

El tiempo de relajación de Néel τ_N depende de la energía de barrera $E_B = KV$ y la temperatura T como[61]:

$$\tau_N = \tau_{0N} \exp \left(\frac{KV}{k_B T} \right) \quad (3.9)$$

donde τ_{0N} es el tiempo de relajación de Néel a $T \rightarrow \infty$.

El tiempo de relajación de Brown depende de la viscosidad dinámica del medio η , de T y del volumen hidrodinámico V_h de la partícula[62]:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_h}{k_B T}. \quad (3.10)$$

Cabe destacar que el tiempo de Néel es exponencialmente sensible al tamaño de las nanopartículas, mientras que el de Brown es linealmente sensible a él. Así, el mecanismo dominante en el límite de partículas muy pequeñas es el de relajación de Néel, mientras que en el límite de partículas grandes lo es el de Brown. Además, se ha visto que las nanopartículas se encuentran aglomeradas dentro de las células [33] y es muy difícil que el conglomerado rote, por lo que la relajación de Brown puede ignorarse.

3.5. Regímenes superparamagnético y bloqueado

Consideremos un sistema de nanopartículas con energía como la que se grafica en la Fig. 3.3. Algunos de los factores que influyen en la determinación del régimen magnético son propios de las muestras, como la barrera de energía, y otros son característicos del proceso de medición, como lo es la ventana de medición y la temperatura. Hablamos de “regímenes” en lugar de “estados” pues no siempre el sistema logra alcanzar el equilibrio termodinámico, pero siempre mantiene su orden magnético intrínseco (ferromagnético, antiferromagnético o ferrimagnético).

Si tuviesemos una partícula con su momento magnético orientado con $\theta = 0$, sería imposible que ésta se oriente en el sentido contrario, es decir con $\theta = \pi$ a menos que algo perturbase la forma funcional de la energía (como un campo magnético externo) o disponer de una fuente de energía (como la temperatura) que le permitiese a la partícula sobrepasar la barrera de energía.

La barrera de energía del sistema es $E_B = KV$. Debido al tamaño reducido de las nanopartículas, la barrera puede llegar a ser del orden de la energía térmica $k_B T$. Así, la magnetización puede fluctuar entre mínimos de energía por acción de la temperatura del sistema. Este régimen se denomina *régimen superparamagnético*. Cabe destacar que existe un rango de tamaños de partícula donde se puede observar este fenómeno. El volumen debe ser pequeño para que la energía térmica sea comparable con E_B pero no tan pequeño como para que la mayoría de los átomos estén en la superficie de la partícula y haya que considerar no solo anisotropía magnetocristalina, sino también de superficie[57].

Como ya dijimos, la ventana de medición determina también si la magnetización puede fluctuar o no entre mínimos. Si $\tau^* < \tau_m$, la magnetización fluctuará entre las posiciones de equilibrio y el sistema estará en el régimen superparamagnético. Pero, si $\tau > \tau_m$, la

magnetización quedará “congelada” y el sistema se hallará en el *régimen bloqueado*. La temperatura de bloqueo T_B , que separa ambos regímenes, se define como aquella para la cual $\tau^* = \tau_m$. Considerando la Ec. 3.9:

$$T_B = \frac{K_{\text{eff}} V}{k_B \ln \left(\frac{\tau_m}{\tau} \right)}. \quad (3.11)$$

Entonces, a $T > T_B$ las partículas estarán en el régimen superparamagnético y a $T < T_B$ el sistema estará bloqueado.

En el régimen superparamagnético, el sistema se encuentra en el equilibrio termodinámico y su magnetización se puede describir mediante la función de Langevin (ver Sec. 3.5.1). En el régimen bloqueado, mediante la acción de un campo magnético externo, se puede cambiar la forma funcional de la energía y obtener un ciclo de histéresis para la magnetización (ver Sec. 3.5.2).

3.5.1. Magnetización en el régimen superparamagnético: Límite de alta T

Consideremos un sistema de N momentos magnéticos no interactuantes, fijos en el espacio, inmersos en un campo magnético homogéneo \vec{H} . Supongamos que $T \gg T_B$ con lo cual la contribución de la anisotropía efectiva puede despreciarse a primer orden. De esta forma, la energía magnética estará dada por $E = - \sum_{i=1}^N \vec{\mu}_i \cdot \vec{H}$, donde $\vec{\mu}_i$ es el momento magnético de la partícula i .

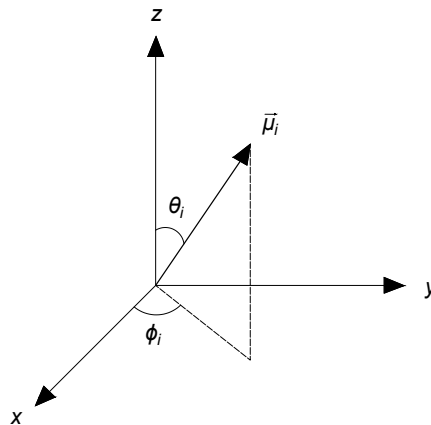


Figura 3.5: Sistema de ejes coordenados donde se muestra el set de ángulos que forman el microestado i .

Si $\vec{H} = H \hat{z}$, la orientación de cada momento magnético se puede parametrizar mediante

los ángulos θ_i y ϕ_i que se marcan en la Fig. 3.5. Cada microestado Ω_i corresponde al set θ_i, ϕ_i de orientación de la partícula. La función de partición \mathcal{Z} sobre todos los microestados está dada por:

$$\mathcal{Z}(T, H, N) = \int d\Omega_1 \int d\Omega_2 \dots \int d\Omega_N \exp \left(\beta \mu H \sum_{i=1}^N \cos \theta_i \right) \quad (3.12)$$

y $\mathcal{Z}(T, H, N) = [\mathcal{Z}(T, H, 1)]^N$, con $\mathcal{Z}(T, H, 1) = \int d\Omega \exp(\beta \mu H \cos \theta)$. Integrando se obtiene:

$$\mathcal{Z}(T, H, N) = \left[4\pi \frac{\sinh(\beta \mu H)}{\beta \mu H} \right]^N. \quad (3.13)$$

La magnetización estadística viene dada por $\langle M \rangle = \frac{1}{\beta} \frac{\partial}{\partial H} \ln \mathcal{Z}(T, H, N)$ [63]. Reemplazando la Ec. 3.13 se obtiene:

$$\langle M \rangle = N \mu \mathcal{L}(x) \quad (3.14)$$

donde $\mathcal{L}(x) = \coth(x) - \frac{1}{x}$ es la función de Langevin y $x = \beta \mu H$. Si $x \gg 1$, es decir a temperaturas muy bajas o campos altos, $\mathcal{L} \approx 1$ y la magnetización satura. Si $x \ll 1$, lo que cumple en casos de temperatura alta o bajo campo, la función de Langevin puede ser aproximada por los primeros términos de su desarrollo:

$$\mathcal{L} \approx \frac{x}{3} - \frac{x^3}{45} + \dots \quad (3.15)$$

En estos casos, la magnetización es directamente proporcional al campo. La constante de proporcionalidad es la susceptibilidad $\chi = \frac{N \mu^2}{3 k_B T} = \frac{C}{T}$ con C la constante de Curie.

Cuando $T > T_B$, pero sean comparables, será necesario corregir $\mathcal{L}(x)$ por los efectos de la anisotropía.

3.5.2. Régimen bloqueado e histéresis

En el régimen bloqueado, el sistema se encuentra fuera del equilibrio termodinámico. Para entenderlo, consideremos un conjunto de N partículas idénticas no interactuantes, de volumen V y momento magnético $\vec{\mu}$. Si se eleva la temperatura por encima de T_B , sin campo magnético externo aplicado, el sistema orientará sus momentos magnéticos al azar, es decir, se desordenará y tendrá una magnetización total nula. Si luego se enfría

al sistema hasta una $T \ll T_B$, éste quedará en un estado desordenado y congelado como se muestra en la Fig. 3.6(a).

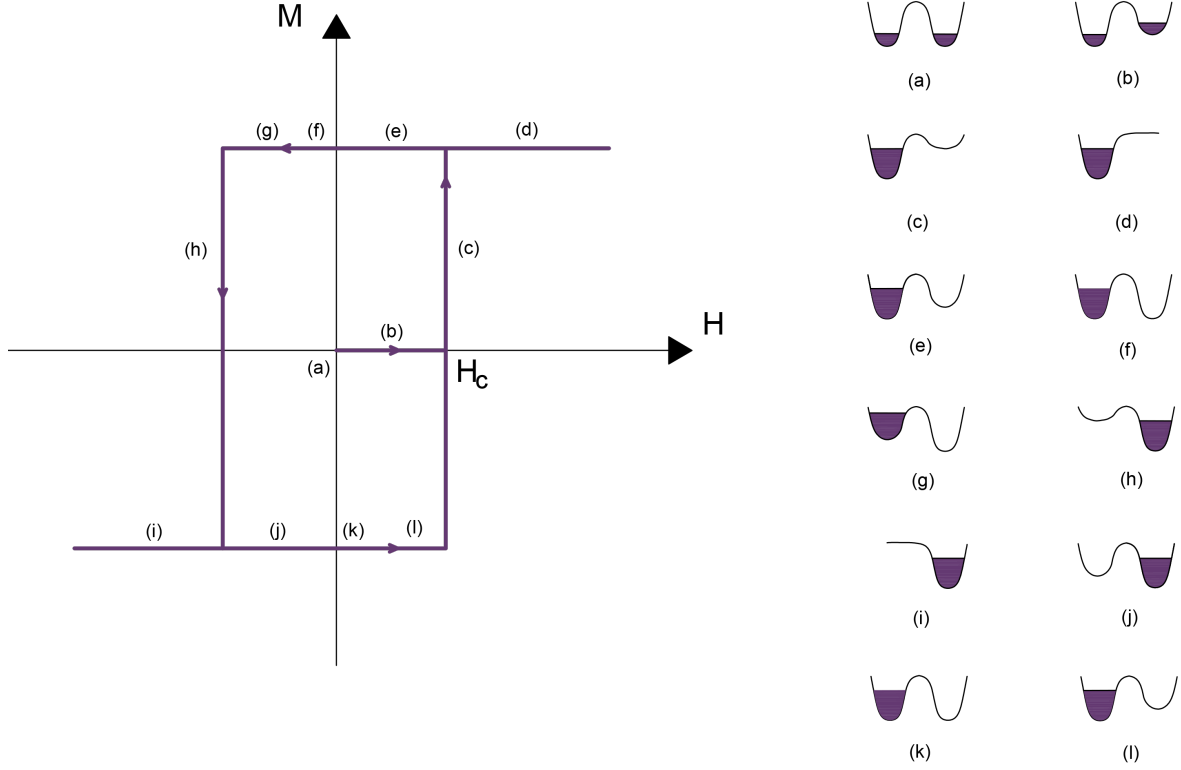


Figura 3.6: Ciclo de histéresis $M(H)$ con referencias a la forma de la energía en cada punto.

Al aplicar un campo magnético externo \vec{H} , los mínimos dejarán de ser idénticos y se diferenciarán. Sin embargo, las partículas no podrán orientar su momento magnético hacia el otro mínimo (ver Fig. 3.6(b)) hasta que la barrera de energía desaparezca. Cuando esto sucede, la magnetización alcanza su valor de saturación $M_s = N\mu$ como se observa en la Fig. 3.6(d).

Al disminuir la magnitud del campo magnético externo, se tiene una situación como la de la Fig. 3.6(f), con una magnetización remanente a $\vec{H} = 0$. Si se invierte el sentido del campo y se aumenta su magnitud, se tiene una situación similar a lo anteriormente descrito y se completa un ciclo.

La curva que se ha descrito corresponde a un ciclo de histéresis de un sistema de monodominios para el caso en el cual el campo magnético es paralelo al eje fácil ($\phi_n = 0$) obtenido a $T = 0$ con campo coercitivo H_c . Para $T \neq 0$, la probabilidad de salto de barrera no es nula y los momentos magnéticos pueden fluctuar por la competencia entre la energía de barrera $E_B = KV$ y la energía térmica $k_B T$.

El campo coercitivo H_c se define como el campo donde la magnetización se hace 0. En el ejemplo que mostramos, es igual al campo de irreversibilidad H_I , definido como el

campo en el que se invierte la magnetización. Además, $H_c(T = 0) = \frac{2K}{M_s} = H_K$, que corresponde al campo de anisotropía. En la Fig. 3.7(a) se muestra la dependencia de estos campos con ϕ_n a $T = 0$ y en (b) se muestra el ciclo para el caso $\phi_n = \frac{\pi}{2}$, donde $H_c \neq H_I$.

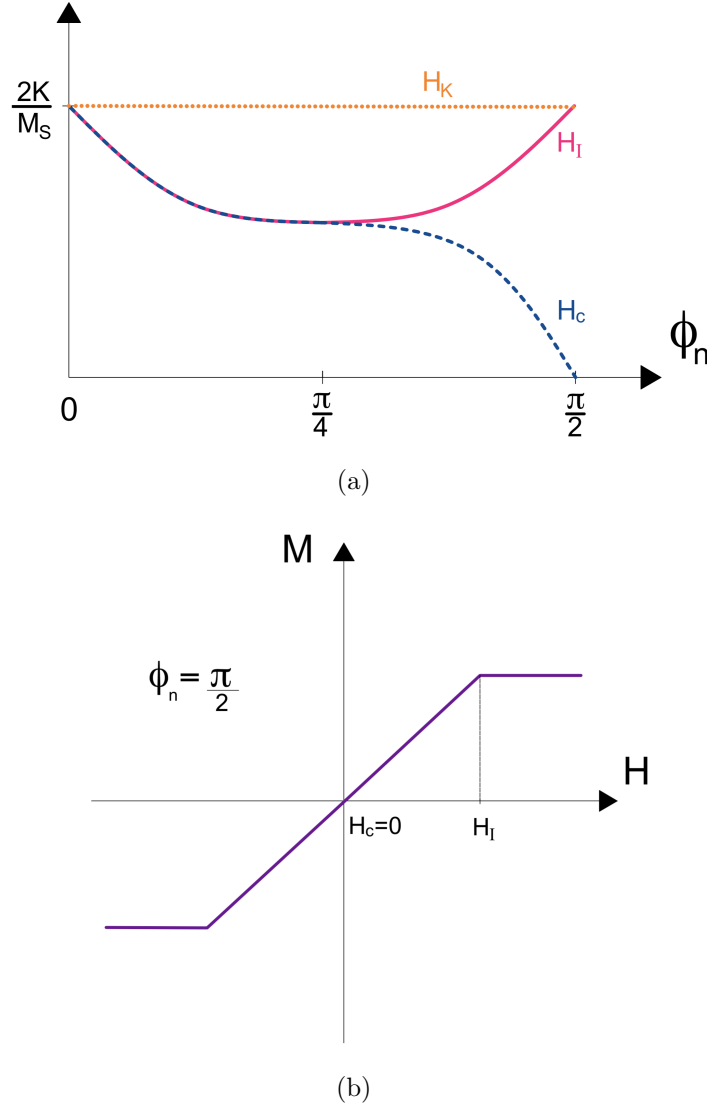


Figura 3.7: (a) H_c , H_I y H_K en función de ϕ_n para monodominios. (b) Ciclo de histéresis para una partícula con orientación $\phi_n = \frac{\pi}{2}$ donde se diferencian H_c y H_I .

3.6. Tasa de absorción específica (SAR)

La tasa de absorción específica (SAR) es la potencia promedio absorbida en un ciclo de histéresis por las nanopartículas. Se define como:

$$SAR = \frac{1}{\mathcal{T}} \int_0^{\mathcal{T}} \left(\vec{M} \cdot \frac{d\tilde{H}}{dt} \right) dt = Af \quad (3.16)$$

donde \mathcal{T} es el período, $f = \frac{1}{\mathcal{T}}$ la frecuencia del barrido de campo y A es el área del ciclo de histéresis integrado.

El área encerrada por los ciclos da información sobre la energía almacenada en el campo magnético que las nanopartículas absorbieron y podrán posteriormente liberar como calor, por lo que un mayor área representa un mejor calentamiento en los experimentos de hipertermia.

Capítulo 4

Modelo e implementación

“A mind needs books as a sword needs a whetstone, if it is to keep its edge”

— George Raymond Richard Martin

En este capítulo se presentará un modelo no lineal previo y se describirán las modificaciones que fueron necesarias con el fin de introducir el efecto de las interacciones dipolares entre nanopartículas en un arreglo de cadenas.

4.1. El modelo no lineal

4.1.1. Sin interacciones

El modelo no lineal (ver Ref. [34]) asume un sistema de nanopartículas no interactuantes, con anisotropía uniaxial y cuya relajación se debe a la inversión del momento magnético. La energía del sistema está dada por el modelo de Stoner-Wohlfarth[42]:

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{H} - KV(\hat{\eta} \cdot \hat{\mu})^2, \quad (4.1)$$

lo que determina dos mínimos de energía cuando el campo magnético es bajo, como se vió en el Cap. 2.

Llamemos L a la probabilidad de encontrar a una partícula en el régimen superparamagnético y $P_0(t) = \frac{p_0(t)}{N}$ y $P_1(t) = \frac{p_1(t)}{N}$ las fracciones de partículas en el mínimo 0 y 1, respectivamente. Es de interés calcular $P_0(t + \Delta t)$ conociendo las poblaciones

en un instante de tiempo t y el valor de L . Supondremos que Δt es suficientemente pequeño, de modo que los cambios en la barrera de energía (por variar H o T) puedan despreciarse, pero además que $\Delta t \gg \tau$ para que la ley de Arrhenius siga teniendo validez.

Con esta hipótesis, tendremos que $P_0(t + \Delta t) = A + B + C$, con A la fracción de partículas bloqueadas en el mínimo 0 que quedan en dicho mínimo, B la fracción de partículas superparamagnéticas en el mínimo 1 que pasan al 0 y C la fracción de partículas superparamagnéticas en el mínimo 0 que permanecen en él. Sus expresiones están dadas por:

$$\begin{cases} A &= (1 - L)P_0(t) \\ B &= LP_1(t)[P_1(t) - P_1^\infty] \\ C &= LP_0(t)\{1 - [P_0(t) - P_0^\infty]\}. \end{cases} \quad (4.2)$$

donde P_0^∞ y P_1^∞ son las fracciones de partículas en los mínimos 0 y 1 en el equilibrio. Considerando las Ecs. 4.2 y que $P_0(t) + P_1(t) = 1 \forall t$, se obtiene:

$$P_0(t + \Delta t) = P_0(t) + L[P_0^\infty - P_0(t)] \quad (4.3)$$

que permite actualizar la población de los mínimos. La probabilidad L puede obtenerse a partir de la ecuación maestra, bajo las mismas condiciones de “adiabaticidad” de modo que los tiempos de relajación correspondientes a los mínimos 0 y 1, τ_0 y τ_1 , no varíen. Así:

$$\dot{P}_0(t) = -\frac{P_0(t)}{\tau^*} + \frac{1}{\tau_1}. \quad (4.4)$$

En el equilibrio, $\dot{P}_0(t) = 0$ y se despeja $\frac{1}{\tau_1} = \frac{P_0^\infty}{\tau^*}$. La Ec. 4.4 queda entonces:

$$\dot{P}_0(t) = \frac{P_0^\infty - P_0(t)}{\tau^*}, \quad (4.5)$$

que integrando entre 0 y t y despejando $P_0(t)$ nos lleva a:

$$P_0(t) = P_0(0) + \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau^*}\right)\right][P_0^\infty - P_0(0)]. \quad (4.6)$$

Comparando con la Ec. 4.3, se deduce que $L(t) = 1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau^*}\right)$. Podemos ver que cuando $T \rightarrow \infty$, $\tau^* \rightarrow 0$ y como consecuencia, $L \rightarrow 1$ y entonces el sistema siempre se

encuentra en el régimen superparamagnético.

Como el modelo es probabilístico, para calcular la magnetización promedio $\langle \vec{\mu} \rangle$ se deben considerar tanto las contribuciones superparamagnéticas y bloqueadas de manera independiente y con probabilidades L y $(1 - L)$. El promedio sobre la parte superparamagnética $\langle \mu \rangle_{SP} := \langle \vec{\mu} \cdot \hat{H} \rangle_{SP}$ (donde \hat{H} es el versor que indica la orientación de \vec{H}) es obtenido mediante la integración sobre todos los microestados del sistema. Por otra parte, para la parte bloqueada se consideran las contribuciones de cada mínimo por separado, $\langle \mu \rangle_B^0 := \langle \vec{\mu} \cdot \hat{H} \rangle_B^0$ y $\langle \mu \rangle_B^1 := \langle \vec{\mu} \cdot \hat{H} \rangle_B^1$, realizándose las integrales alrededor de la energía mínima correspondiente. Con todas estas consideraciones, la magnetización puede expresarse como:

$$\langle \mu \rangle := \langle \vec{\mu} \cdot \vec{H} \rangle = L \langle \mu \rangle_{SP} + (1 - L) [P_0 \langle \mu \rangle_B^0 + (1 - P_0) \langle \mu \rangle_B^1]. \quad (4.7)$$

donde $\langle \vec{\mu} \cdot \vec{H} \rangle$ es el promedio estadístico de la proyección de $\vec{\mu}$ en la dirección de \vec{H} .

4.1.2. Con interacción dipolar

Las interacciones entre partículas son un tema complicado, y en el caso de las dipolares aún más pues dependen fuertemente del arreglo espacial de las mismas. Como se mencionó en la Sec. 2.3, algunos modelos[48] predicen que la cadena uniaxial es la configuración más favorable para los experimentos. Es por ello que el arreglo de cadenas, similares a los magnetosomas[39], es un buen sistema para comenzar el estudio de las interacciones dipolares, para luego pasar a sistemas más complejos.

En este trabajo se analiza el efecto de las interacciones dipolares en cadenas de nanopartículas con anisotropía uniaxial. La anisotropía uniaxial es la más usual en nanopartículas y es de interés un sistema parecido a los magnetosomas pero con esta anisotropía ya que se podría considerar la posibilidad de crearlos artificialmente en el futuro.

Consideremos un sistema constituido por cadenas de nanopartículas monodominio, idénticas y equidistantes, separadas por una distancia D . Suponemos una anisotropía uniaxial, con el eje fácil $\hat{\eta}$ en la dirección de la cadena. Esta última suposición no es arbitraria. En el caso de los magnetosomas, es conocido que un eje fácil se orienta en la dirección de la cadena[40]. Aún en un sistema creado artificialmente es de esperarse, con cierta aproximación, este comportamiento como consecuencia de la acción de los gradientes del campo dipolar que promueven el ordenamiento de las partículas en forma de cadenas.

Se considerará un sistema diluido de cadenas, por lo que las partículas ubicadas en diferentes cadenas no interactúan, y las presentes en la misma cadena interactúan dipolarmente. Cada una de ellas será tratada independientemente, distinguibles solo por su posición en la cadena y orientarán su momento magnético según el campo externo \vec{H} y los campos dipolares \vec{H}_{dip} sobre ellas. Un esquema de una de estas cadenas se presenta en la Fig. 4.1.

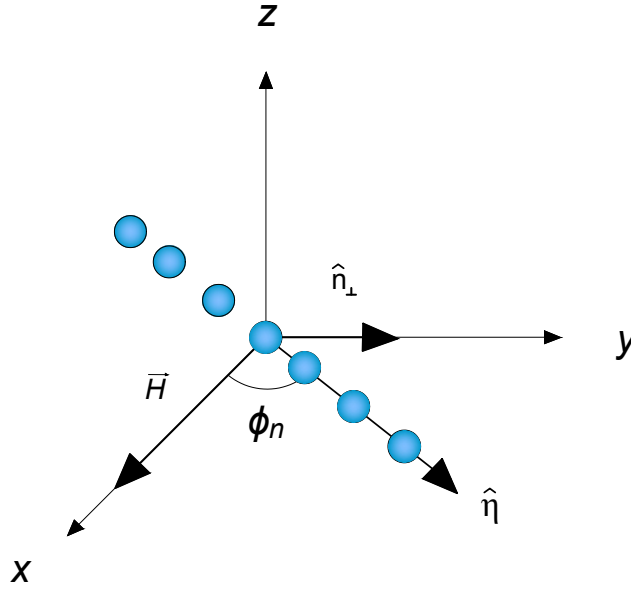


Figura 4.1: Esquema de una cadena de nanopartículas con anisotropía uniaxial.

Consideremos un sistema de coordenadas donde el eje x está determinado por la dirección de \vec{H} y el plano x - y contiene a la cadena en estudio, como se muestra en la Fig. 4.1. El eje de anisotropía, coincidente con la dirección de la cadena de N partículas, forma un ángulo ϕ_n con el campo \vec{H} . La dirección de la anisotropía puede ser descripta como $\hat{\eta} = (\cos\phi_n, \sin\phi_n, 0)$. El momento magnético de la partícula j puede escribirse como $\vec{\mu}_j = \mu_j(\cos\phi_j, \sin\phi_j, 0)$, siendo ϕ_j el ángulo comprendido entre $\vec{\mu}_j$ y \vec{H} , con $j = -\frac{N-1}{2}, -\frac{N-3}{2}, \dots, 0, \dots, \frac{N-3}{2}, \frac{N-1}{2}$. La posición de la partícula j es $r_j = jD(\cos\phi_n, \sin\phi_n, 0)$. Con todo esto en consideración y con la expresión para la energía dipolar del sistema[64]:

$$E_{\text{dip}} = - \sum_i \vec{\mu}_i \cdot \vec{H}_{\text{dip}_i} = \sum_{\substack{i,j \\ j \neq i}} \left[\frac{\vec{\mu}_i \cdot \vec{\mu}_j}{r_{ij}^3} - \frac{3(\vec{\mu}_i \cdot \vec{r}_{ij})(\vec{\mu}_j \cdot \vec{r}_{ij})}{r_{ij}^5} \right] \quad (4.8)$$

donde $r_{ij} = |\vec{r}_i - \vec{r}_j|$ es la distancia entre la partícula i y la partícula j , se puede obtener la siguiente expresión para el campo dipolar sobre la partícula i :

$$\vec{H}_{\text{dip}_i} = \frac{1}{D^3} \sum_{j \neq i} \frac{\mu_j}{|j-i|^3} [3\cos(\phi_n - \phi_j)\hat{\eta} - \hat{\mu}_j]. \quad (4.9)$$

Vemos que \vec{H}_{dip_i} “cae” en el plano x - y . Separando las componentes paralela $\vec{H}_{\text{dip}_i}^{\parallel}$ y perpendicular $\vec{H}_{\text{dip}_i}^{\perp}$ a \vec{H} se obtiene:

$$\begin{cases} \vec{H}_{\text{dip}_i}^{\parallel} &= \frac{1}{D^3} \sum_{j \neq i} \frac{\mu_j}{|j-i|^3} [3\cos(\phi_n - \phi_j)\cos(\phi_n) - \cos(\phi_j)] \hat{x} \\ \vec{H}_{\text{dip}_i}^{\perp} &= \frac{1}{D^3} \sum_{j \neq i} \frac{\mu_j}{|j-i|^3} [3\cos(\phi_n - \phi_j)\sin(\phi_n) - \sin(\phi_j)] \hat{y}. \end{cases} \quad (4.10)$$

Es importante destacar aquí que μ_j y ϕ_j son resultado de la magnetización de la partícula j , promediada estadísticamente, es decir:

$$\vec{\mu}_j = \langle \mu_j \rangle^{\parallel} \hat{H} + \langle \mu_j \rangle^{\perp} \hat{n}_{\perp}, \quad (4.11)$$

donde \hat{n}_{\perp} es la dirección perpendicular a \vec{H} en el plano x - y , como se ve en la Fig. 4.1, $\langle \mu_j \rangle^{\parallel}$ dada por la Ec. 4.7 y:

$$\langle \mu_j \rangle^{\perp} = L \langle \mu_j^{\perp} \rangle_{SP} + (1 - L) [p_0 \langle \mu_j^{\perp} \rangle_B^0 + (1 - p_0) \langle \mu_j^{\perp} \rangle_B^1]. \quad (4.12)$$

con $\mu_j^{\perp} = \vec{\mu}_j \cdot \hat{n}_{\perp}$. Luego, la energía de la partícula j de la cadena está dada por:

$$E_j = -\mu_j \left(H + H_{\text{dip}}^{\parallel} \right) \cos \phi_j - \mu_j H_{\text{dip}}^{\perp} \sin \phi_j - KV \cos(\phi_j - \phi_n). \quad (4.13)$$

Esta expresión se minimiza para calcular los ciclos de histéresis.

4.2. Implementación

Se implementó el modelo no lineal con interacciones dipolares a través de un programa en lenguaje C++. El programa minimiza la energía de la Ec. 4.13 con un método tipo Newton-Raphson[65] y, en él, cada partícula es considerada individualmente en el cálculo.

Al variar H , se calculan $H_{\text{dip}}^{\parallel}$ y H_{dip}^{\perp} de cada partícula dejando congelado el estado magnético de todas ellas, de forma que el orden en el cual se recorren las partículas de la cadena no afecta el resultado.

Dada una configuración magnética $[\vec{\mu}_0(t), \vec{\mu}_1(t), \dots, \vec{\mu}_{N-1}(t)]$ al campo en el paso n \vec{H}_n , se calcula \vec{H}_{dip}^n y se le suma al campo \vec{H}_{n+1} para minimizar la energía y encontrar la nueva configuración magnética $[\vec{\mu}_0(t+1), \vec{\mu}_1(t+1), \dots, \vec{\mu}_{N-1}(t+1)]$, junto con $\vec{H}_{\text{dip}}^{n+1}$.

El proceso de cálculo de un ciclo termina cuando él se cierra sobre sí mismo. Puede tardar una iteración o ciclado (un barrido de H_0 a $-H_0$ y de nuevo a H_0) o más.

Se obtuvieron, a partir de dicho programa, ciclos de histéresis, campos dipolares, campos coercitivos y áreas de ciclos para cadenas con diferente número de nanopartículas N .

Capítulo 5

Estudio preliminar

“Part of the inhumanity of the computer is that, once it is competently programmed and working smoothly, it is completely honest.”

— Isaac Asimov

5.1. El efecto de las interacciones

El problema de la relajación magnética es complejo ya que existe una gran cantidad de parámetros a estudiar como son la anisotropía (K), el tamaño de partículas (Φ), las interacciones, el momento magnético (μ), la ventana temporal del experimento (τ_m), etc. Es por ello que en esta primera etapa del trabajo estudiaremos cadenas de N partículas, orientadas en la dirección del campo \vec{H} , es decir con $\phi_n = 0$. Variaremos solo la distancia entre ellas, cambiando así la magnitud de la interacción.

Para realizar un estudio más sistemático, la mayoría de las cantidades graficadas serán normalizadas y se definirán oportunamente, en su orden de aparición.

Vamos a distinguir entre interacciones con la variable adimensional $\Delta = \left(\frac{\Phi}{D}\right)^3$ cuando se trate de datos tomados para partículas en las mismas condiciones, excepto por la distancia entre ellas. Así, $\Delta = 1$ representa la mayor interacción posible, pues las partículas están pegadas unas con otras.

Para nuestras simulaciones, utilizamos algunos parámetros fijos como $f = 100$ kHz, $\frac{\tau_m}{\tau_0} = 507$, $T = 293$ K, $\Phi = 13$ nm, magnetización de saturación $M_s = 350 \frac{\text{emu}}{\text{cm}^3}$. Se simularon, para cadenas con $N = 25$ partículas, los ciclos de histéresis $m := \frac{M}{M_s}$ vs.

$h := \frac{H}{H_K}$, donde M es la magnetización de la cadena y H_K el campo de anisotropía, equivalente al coercitivo a $T = 0$. En este caso, la anisotropía utilizada fue $h_K := \frac{H_K}{H_0} = 0,57$, con H_0 la amplitud del campo ac. En la Fig. 5.1 se comparan los ciclos considerando interacciones dipolares con los que se obtendrían al no tenerlas en cuenta, para una cadena en las mismas condiciones. La Fig. 5.1(a) corresponde a una cadena en la orientación paralela al campo \vec{H} ($\phi_n = 0$) y la (b) en la orientación perpendicular ($\phi_n = \frac{\pi}{2}$).

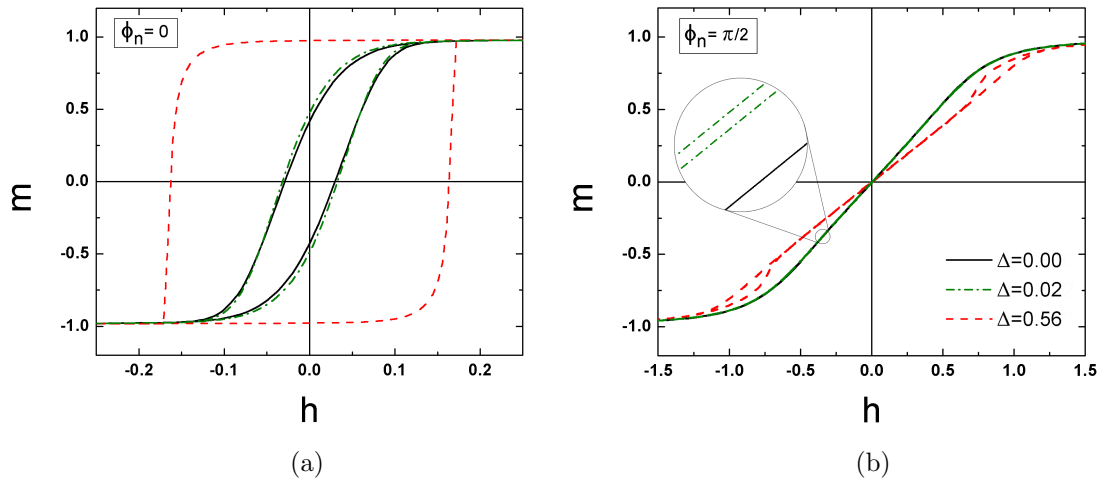


Figura 5.1: Comparación de los ciclos de histéresis para cadenas con $N = 25$ para los casos de alta ($\Delta = 0,56$) y baja interacción ($\Delta = 0,02$) con el ciclo sin considerar interacciones ($\Delta = 0$). (a) Orientación paralela y (b) orientación perpendicular de la cadena respecto a \vec{H} .

Lo que se puede observar a simple vista es que las interacciones siempre aumentan el área A encerrada por el ciclo de histéresis, aún en el caso de la orientación $\phi_n = \frac{\pi}{2}$, para el cual no hay histéresis en el caso no interactuante. Vemos que a medida que la interacción entre partículas aumenta (la distancia entre ellas disminuye), los ciclos aumentan cada vez más su área y también pueden cambiar su morfología.

Como ya se ha mencionado en la Sec. 3.6, la energía que puede liberarse en forma de calor en un tratamiento por hipertermia magnética está relacionada con la energía absorbida por las partículas en un ciclo o SAR . Además, el SAR es proporcional al A encerrada por el mismo. Al aumentar el A de un ciclo, las interacciones son de gran interés en los sistemas de nanopartículas.

Por este motivo, se hará especial hincapié en cómo influyen las interacciones en el A de los ciclos de histéresis de las cadenas que son nuestro objeto de estudio.

5.2. ¿Cómo interpretamos los cambios en los ciclos?

Por simplicidad y sin pérdida de generalidad, concentrémonos en el caso $\phi_n = 0$. Como ya mencionamos anteriormente (ver Sec. 5.1), las interacciones hacen que el A del ciclo de histéresis de la cadena aumente. Hay dos posibles interpretaciones que explican este fenómeno: se puede pensar que las interacciones cambian el campo efectivo $\vec{H}_{\text{eff}} = \vec{H} + \vec{H}_{\text{dip}}$ sobre cada partícula o que la anisotropía efectiva K_{eff} se modifica.

5.2.1. Campo efectivo

Para entender cómo cambia el campo efectivo H_{eff} sobre cada partícula de la cadena es necesario graficar los ciclos de la magnetización y las interacciones en función del campo aplicado H para cada una de ellas. En la Fig. 5.2(a) se presenta m vs. h para cada partícula de una cadena con $N = 25$ en orientación $\phi_n = 0$ y, en la Fig. 5.2(b), las componentes del campo dipolar paralela y perpendicular a \vec{H} , $h_{\text{dip}}^{\parallel/\perp} := \frac{H_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}}{M_s}$, en función de h .

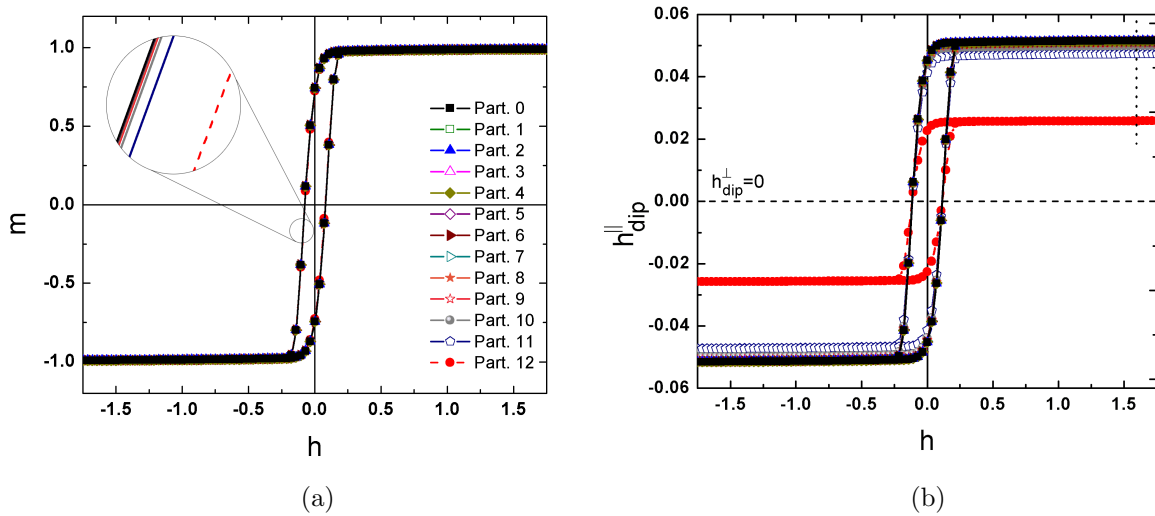


Figura 5.2: (a) m vs. h y (b) h_{dip} vs. h para las diferentes partículas de una cadena con $N = 25$ y orientación $\phi_n = 0$.

La partícula 0 es la central de la cadena. No se presentan los datos para las partículas con número negativo $-j$ pues son idénticos a los datos para la partícula j , como se esperaba por simetría de la cadena. Se observa que los ciclos de histéresis son muy similares para todas ellas, notándose la mayor diferencia con las partículas en el borde de la cadena (nótese la línea a trazos roja correspondiente a la partícula 12 en la ampliación en la Fig. 5.2(a)). h_{dip}^{\perp} es siempre nula para esta orientación, por lo que se representa mediante una línea de trazos. Por otro lado, $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ “sigue” a la magnetización

y forma ciclos en fase con el ciclo de histéresis. Se ve que la partícula del borde tiene un comportamiento bastante diferente a las demás, indicando que las cadenas podrían modelarse en dos partes (central y borde) en un futuro. Este es un comportamiento esperable pues la partícula del borde posee una coordinación menor. También podemos verlo a través del campo dipolar pues $h_{\text{dip}} \propto \frac{1}{D^3} \sum_{j \neq i} \frac{1}{|j-i|^3}$ (ver Sec. 4.1.2) y esta sumatoria es menor para la partícula del borde que para las demás.

En la Fig. 5.2(b) se puede notar que, en la rama ascendente del ciclo $m(h)$, cuando $h < 0$, $h_{\text{dip}}^{\parallel} < 0$ también. Luego, hay una pequeña zona en la que $h > 0$ pero $h_{\text{dip}}^{\parallel} < 0$. Ésto quiere decir que para esa rama, el campo efectivo $h_{\text{eff}} = h + h_{\text{dip}}^{\parallel}$ es menor que el campo aplicado, entonces la partícula siente un campo menor al externo h y va a necesitar que aumente más que en el caso sin interacciones para la inversión de los momentos. El mismo razonamiento se puede hacer para la rama descendente. Cuando $h > 0$, $h_{\text{dip}}^{\parallel} > 0$ pero se tiene una pequeña zona donde $h < 0$ y $h_{\text{dip}}^{\parallel} > 0$. Así, el campo efectivo siempre es mayor que el externo h y se necesita que h baje más que en el caso sin interacciones para invertir los momentos. Así se explica el aumento de la coercitividad y, con ello, el incremento del A del ciclo al agregar interacciones.

5.2.2. Anisotropía efectiva

La otra interpretación posible surge de mirar los ciclos sin y con interacción sin ningún tipo de información previa sobre la muestra.

Si uno tiene dos ciclos de m vs. h , uno con mayor $H_c(T)$ que el otro, posiblemente la conclusión más obvia sería pensar en que la muestra que presenta mayor $H_c(T)$ tiene una anisotropía K mayor.

En conclusión, se puede pensar que las interacciones están aumentando el K_{eff} del sistema. Esta interpretación será útil para comprender lo que pasa en los casos en los que h_K sea muy alto y el efecto relativo de las interacciones sea pequeño.

5.3. Estudio en función de la anisotropía

Para tener una idea general sobre el comportamiento de los ciclos de histéresis, con y sin interacciones, en función de la anisotropía K de las partículas, se realizó una variación en $h_K := \frac{H_K}{H_0}$, con $H_K = \frac{2K}{M_s}$ y H_0 la amplitud del campo ac.

En la Fig. 5.3 se presenta el A de los ciclos de histéresis de cadenas con $N = 25$ en función de h_K , correspondientes a distintas intensidades de interacción. Se distinguen,

según diferentes comportamientos de los ciclos, 4 regiones (denotadas por I, II, III y IV en la gráfica). Considerando amplitudes de campo y frecuencias típicas en los experimentos de hipertermia ($H_0 \sim 200$ Oe y $f = 100$ kHz), se tomaron los parámetros correspondientes a los magnetosomas y se los ubicó en la gráfica, pudiéndose determinar que están en la región II. Para entender mejor lo que sucede en cada una, se muestran en la Fig. 5.4 los ciclos de histéresis para las diferentes regiones.

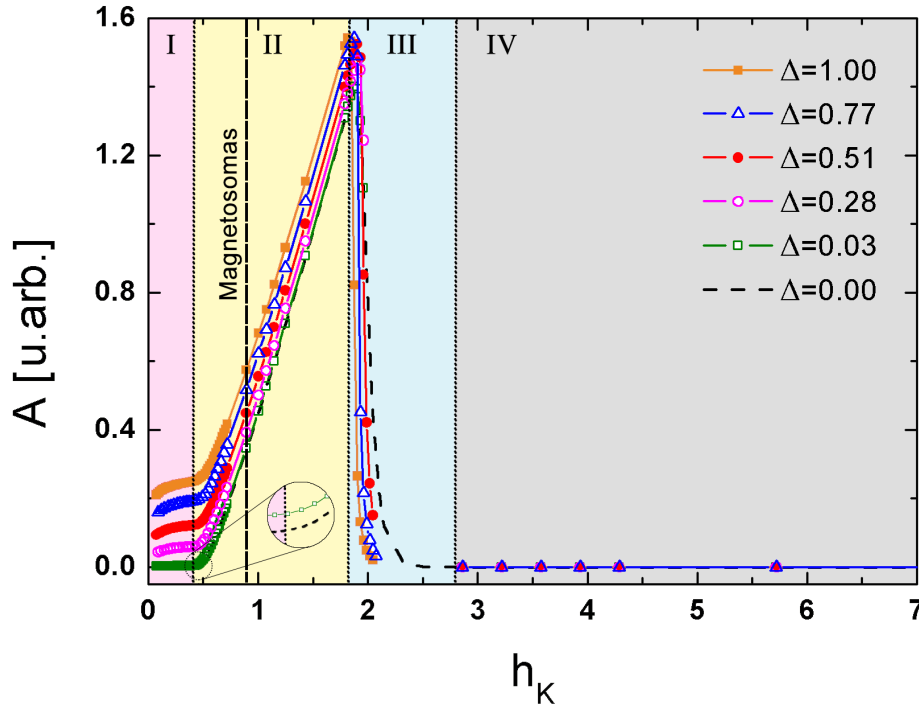


Figura 5.3: Área de los ciclos de histéresis de la magnetización en función de h_K para cadenas con $N = 25$ partículas y orientadas en $\phi_n = 0$, considerando distintos valores de interacción dipolar. Las líneas punteadas separan regiones (I, II, III y IV) que muestran comportamientos distintivos.

Podemos ver que en las regiones I y II, el A del ciclo sin interacciones es menor que la de los casos interactuantes, consiguiéndose un A mayor al aumentar la interacción. En cambio, en la región III, esta tendencia se invierte. Finalmente, en la región IV, las áreas son muy parecidas en todos los casos y muy pequeñas, por lo que estudiarla no será de mucho interés.

Es de suma importancia enfatizar que esta separación en regiones está dada sólo por la relación entre $H_c(T)$ y H_0 . Las interacciones, aún las más intensas, sólo perturban los límites entre dichas regiones. Sin embargo, desde el punto de vista del comportamiento de los ciclos, las interacciones juegan un papel importante, como se analizará luego en detalle.

Para tener una idea un poco más detallada, es necesario observar los ciclos de histéresis con y sin interacciones en cada región. Comenzamos con la Fig. 5.4(a), que muestra

m vs. h para sistemas con una anisotropía en el rango $h_K \sim 0 - 0,4$, correspondiente a la región I. Esta región se caracteriza por tener ciclos con área infinitesimal que por efecto de las interacciones aumentan su tamaño de manera muy apreciable. La región II, con $h_K \sim 0,4 - 1,8$, también tiene ciclos considerables en el caso con interacciones como vemos en la Fig. 5.4(b). Sin embargo, se diferencia de la región 1 porque aquí los ciclos sin interacciones sí poseen un A encerrada del mismo orden que en el caso interactuante.

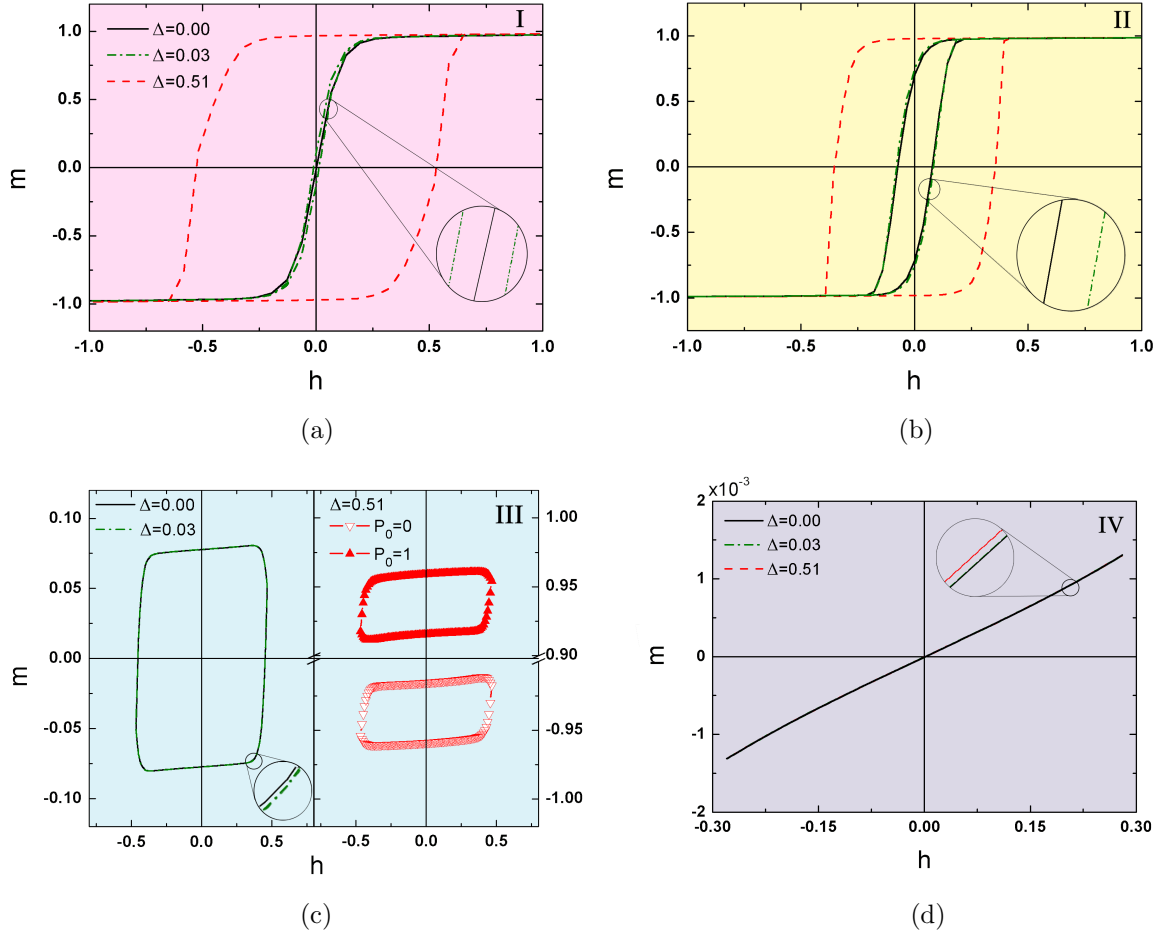


Figura 5.4: Comparación entre los ciclos de histéres para una cadena con $N = 25$ y orientación $\phi_n = 0$ en 4 regiones con distinta anisotropía. Se muestran los casos de alta ($\Delta = 0,51$) y baja interacción ($\Delta = 0,03$), así como el ciclo sin considerar interacciones ($\Delta = 0,00$). (a) Región I, (b) II, (c) III y (d) IV denotadas en la Fig. 5.3

La región III, correspondiente a $h_K \sim 1,8 - 2,9$, se caracteriza por una fuerte caída en el valor de las áreas de los ciclos. El campo coercitivo efectivo $H_c(T)$, corregido por la temperatura y la ventana temporal comienza a hacerse comparable con H_0 . La magnetización no alcanza la saturación, como se puede ver en la Fig. 5.4(c). La anisotropía es lo suficientemente alta como para que no todos los momentos magnéticos puedan invertirse. Así, hay que esperar varias iteraciones hasta que se llegue al equilibrio dinámico, con una pequeña cantidad de momentos fluctuando. Esto se puede notar al ver las di-

mensiones del ciclo en el panel izquierdo de la Fig. 5.4(c), donde se muestra el caso no interactuante y el de baja interacción. Ambos ciclos tienen una altura 10 veces menor que la de los ciclos en la región I y II, donde todos los momentos pueden fluctuar. En el panel derecho de la Fig. 5.4(c) tenemos el caso de alta interacción, que por cuestiones de tiempo de convergencia, se calculó tomando una población inicial del mínimo 0 $P_0 = 0, 1$. El motivo por el cual el tiempo de convergencia es mucho mayor que para los otros dos casos es que incrementar la magnitud de las interacciones es equivalente a incrementar el K_{eff} , como se explicó en la Sec. 5.2. Observando la magnitud de los ciclos se puede concluir que la fracción de momentos que fluctúan es aún menor que en los dos casos previos. Cabe destacar que se obtienen ciclos con magnetización sólo positiva o sólo negativa ya que es imposible equilibrar las poblaciones de los mínimos con una fracción tan baja de momentos que relajan de uno a otro.

En la región IV, los ciclos son muchísimo más pequeños y tienen A infinitesimales, tanto para casos sin o con interacción. La anisotropía $h_K > 2,9$ es tan alta que ya casi ningún momento puede fluctuar de un mínimo a otro. Al tener un K alto, el efecto relativo de las interacciones sobre la anisotropía es menos notorio que para las regiones de bajo K , donde la contribución relativa de las interacciones es grande.

Para ver la importancia relativa de las interacciones, definimos el parámetro $a = \frac{A-A_0}{A_0}$, donde A_0 es el área del ciclo de histéresis para el caso no interactuante. En la Fig. 5.5 se grafica a vs. h_K para las diferentes interacciones que se mostraron previamente, denotando nuevamente las regiones.

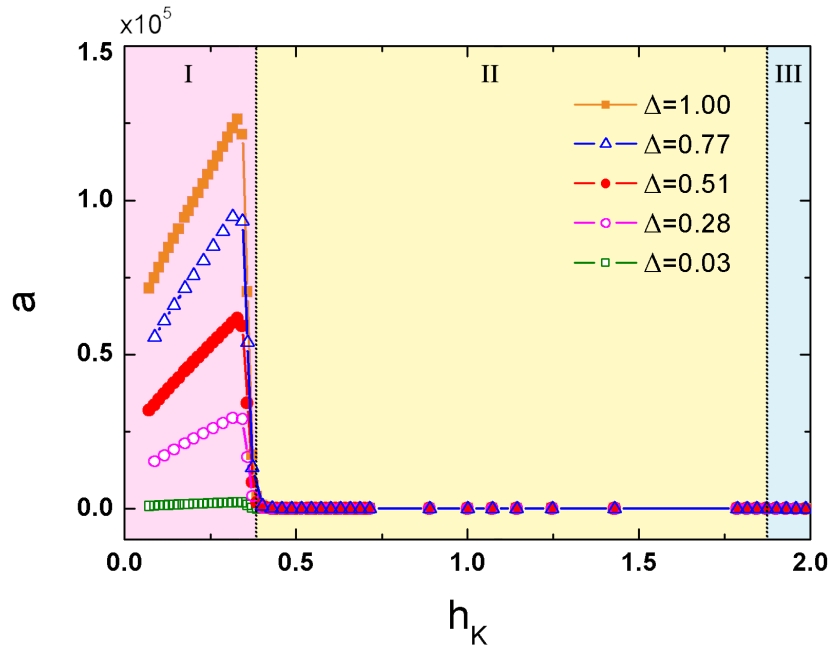


Figura 5.5: a en función de h_K para una cadena con $N = 25$ y orientación $\phi_n = 0$. Se muestran los resultados para diferentes valores de interacción dipolar. Las líneas punteadas separan las regiones (I, II, III y IV) definidas anteriormente.

Se puede notar que el aumento relativo del A es enorme en la región I, comparado con el de las otras tres. Esto sucede porque, como mencionamos anteriormente, A_0 es infinitesimal en esta zona. Luego, se tiene una notoria caída en la transición hacia la región II, que se produce debido al brusco aumento de A_0 . Además, notamos que el a crece con Δ , lo que quiere decir que las interacciones ayudan a aumentar el A de los ciclos de la magnetización.

Para analizar con más detalle las regiones II y III, nos focalizaremos en la ampliación que se presenta en la Fig. 5.6. Podemos notar que en la región II, al igual que en la I, a es positivo y crece con Δ . Por el contrario, en la región III, a es negativo y disminuye al aumentar Δ . Este efecto se puede interpretar considerando que las interacciones aumentan de manera efectiva la anisotropía, produciendo la mencionada disminución.

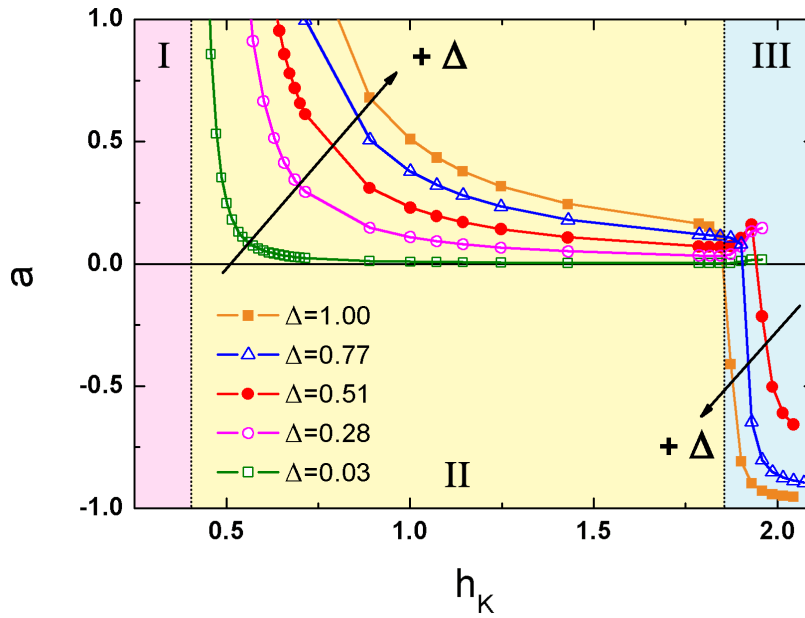


Figura 5.6: Ampliación del gráfico de a en función de h_K para una cadena con $N = 25$ y orientación $\phi_n = 0$. Se muestran los resultados para diferentes valores de interacción dipolar. Las líneas punteadas separan las regiones (I, II, III y IV) definidas anteriormente.

Con todo esto en mente, las regiones de interés para nuestro estudio serán la I y la II. Si bien la física involucrada en las regiones III y IV es interesante, éstas no representan condiciones favorables para los experimentos de hipertermia magnética.

5.4. Estudios en función de H_0 y f

Los resultados mostrados anteriormente, que nos indican la presencia de distintas regiones asociadas al comportamiento magnético del sistema en función de la anisotropía

(h_K), fueron obtenidos para una amplitud de campo H_0 y una frecuencia f fijas. Cabe preguntarse qué sucede con estos resultados si se modifican las condiciones experimentales, esto es si se varía H_0 y f .

En referencia a cambios en el H_0 , podemos afirmar que no se observarán modificaciones, por cuanto en el modelo es posible siempre utilizar el campo adimensional $\vec{h} = \frac{\vec{H}}{H_K}$. Debido a esto podemos independizarnos del problema, dado que la distinción de los límites entre las regiones I-IV depende débilmente de las interacciones (como se ve en la Fig. 5.3).

Por lo que respecta a la frecuencia de trabajo, en principio, esperamos modificaciones. Por este motivo, como las frecuencias de interés para los experimentos de hipertermia están en el rango de 100-1000 kHz, se realizaron nuevas simulaciones a 500 y 1000 kHz con el fin de comparar los barridos en anisotropía con el ya presentado a 100 kHz. La división en regiones queda prácticamente igual que antes. El corrimiento del máximo de área (que corresponde al campo para el cual todos los momentos pueden invertirse) es muy pequeño. De todos modos, se corrigió la curva por los efectos de la f multiplicándola por un factor corrector γ . Así, se obtuvo la curva de área absoluta A en función de h_K que se presenta en la Fig. 5.7.

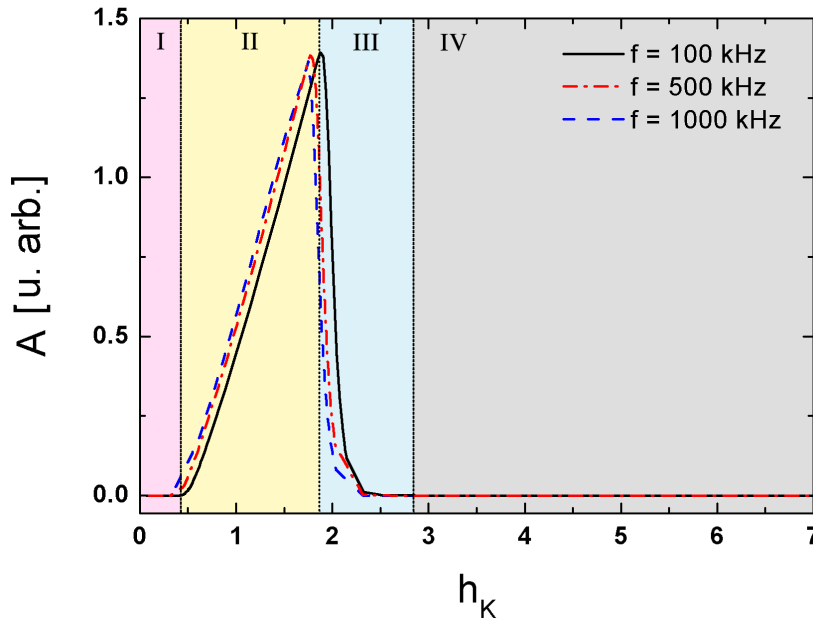


Figura 5.7: Área de los ciclos de histéresis de la magnetización en función de h_K para cadenas orientadas en $\phi_n = 0$, considerando distintas frecuencias.

El factor de corrección γ surge de considerar que al cambiar la frecuencia, el τ_m también se modifica. Queremos que en el máximo de área \tilde{h} , la probabilidad de la partícula de estar en el régimen superparamagnético L sea el mismo. Para ello necesitamos que $\frac{\tau'_m}{\tau'} = \frac{\tau_m}{\tau}$ (ver Sec. 4.1.2), donde las variables primadas son las modificadas. Utilizando

una aproximación para el tiempo de relajación τ en la orientación paralela, llegamos a que:

$$\gamma = \tilde{h} - \sqrt{\left(\tilde{h} - 1\right)^2 - \frac{\tilde{h}^2 \ln\left(\frac{f'}{f}\right)}{\beta E_B}}. \quad (5.1)$$

En todos los casos presentados, γ asume valores muy cercanos a la unidad.

5.5. Resumen

En este capítulo estudiamos los ciclos de histéresis de cadenas de nanopartículas sin y con interacciones, con diferentes valores de anisotropía h_K . El barrido en anisotropía deja en evidencia 4 regiones (I-IV) con comportamientos muy distintivos, determinadas principalmente por la relación entre $H_c(T)$ y H_0 . Es por eso que las interacciones no modifican demasiado los límites de dichas regiones obtenidos para el caso no interactuante.

En las regiones I y II, que son las de mayor interés para los experimentos de hipertermia, se observa que las interacciones favorecen a tener un área más grande encerrada por el ciclo, dando un SAR mayor que para el caso no interactuante. Este efecto es de gran importancia para la región I, que en principio casi no presenta histéresis si no se consideran las interacciones. Los magnetosomas en las condiciones experimentales habituales se sitúan en la región II, así también como las partículas más utilizadas.

En las regiones III y IV, las interacciones perjudican al sistema, haciendo disminuir el área encerrada por los ciclos respecto al caso sin interacciones. Se tienen una abrupta caída en el área en la región III y en la IV las mismas llegan a ser muy pequeñas.

Finalmente, estudiamos el efecto de la f sobre la división en regiones propuesta. Variándose f en el rango 100-1000 kHz, que es el utilizado en los experimentos, vimos que el comportamiento es el mismo y los límites entre regiones se ven muy poco afectados.

Capítulo 6

Estudio de la región I: Baja anisotropía

“All explorers are seeking something they have lost. It is seldom that they find it, and more seldom still that the attainment brings them greater happiness than the quest.”

— Arthur C. Clarke

6.1. Introducción

En este capítulo se mostrarán los resultados obtenidos en el estudio de los ciclos de histéresis de la región I, correspondiente a $h_K \sim 0 - 0,4$, para cadenas con $\Delta = 0,51$. Se consideró un único valor de interacción pues en esta región, el efecto relativo de las interacciones es muy notorio (pues los ciclos casi no tienen A encerrada cuando no se tienen interacciones).

Se presentará un análisis más minucioso del efecto de las interacciones en los ciclos, así como también su variación con la orientación ϕ_n de la cadena. Comenzaremos este estudio con los resultados obtenidos para $\phi_n = 0$ por ser los mismos los más intuitivos.

6.2. Orientación paralela ($\phi_n = 0$)

En la Fig. 6.1(a) se presentan los ciclos correspondientes a cada nanopartícula de una cadena con $N = 25$. Se observa que los ciclos de la magnetización son muy parecidos

para todas ellas, notándose una mayor diferencia en $H_c(T)$ para las 3 partículas más cercanas al borde de la cadena.

En la Fig. 6.1(b) se presentan los campos dipolares paralelos y perpendiculares normalizados de cada partícula. La componente perpendicular h_{dip}^\perp es nula para esta orientación, consecuencia de que la magnetización fluctúa en la dirección de \vec{H} , cambiando de sentido. Se representó a esta componente mediante una línea de trazos. En cambio, la componente paralela h_{dip}^\parallel está en fase con el ciclo de histéresis de la magnetización. Se ve que el ciclo de la partícula del borde es más pequeño que el de las demás, consecuentemente con lo que se observa en su ciclo de h_{dip}^\parallel .

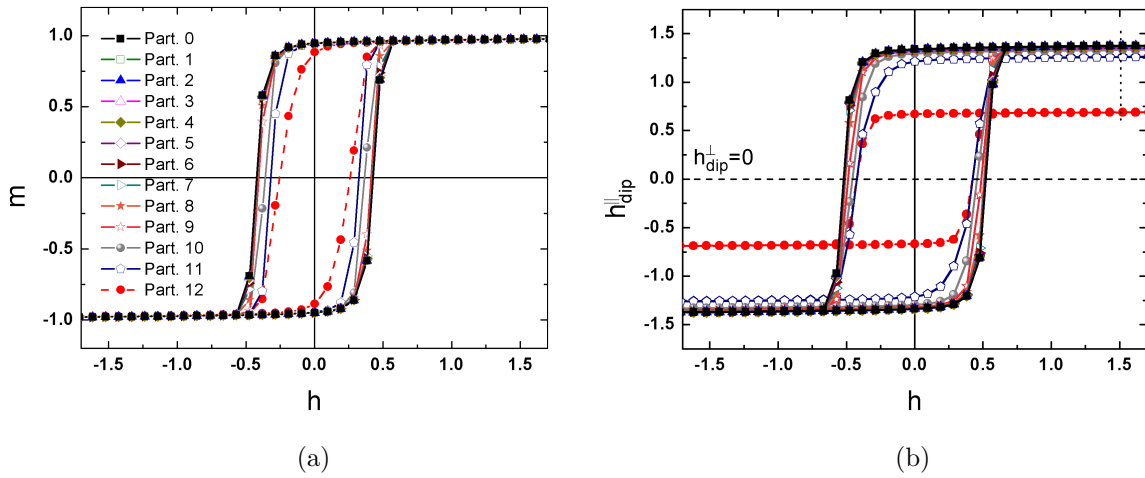


Figura 6.1: (a) Ciclos de histéresis para cada partícula de una cadena con $h_K = 0,21$ (Región I), $N = 25$ orientada en $\phi_n = 0$ (b) h_{dip}^\parallel en función de h para las mismas partículas. En línea de trazos negra se muestran los h_{dip}^\perp y en línea de puntos se marca una sección con los h_{dip}^\parallel máximos para todas ellas.

A fin de resaltar los efectos de las interacciones en la histéresis, se realizaron simulaciones en cadenas con varias longitudes diferentes y se graficó $\frac{H_c}{H_c(T=0)}$ en función de cada partícula, como se presenta en la Fig. 6.2(a).

La línea vertical de puntos en el cuadrante superior derecho de la Fig. 6.1(b) marca la sección con los h_{dip}^\parallel máximos que se grafica en función de cada partícula de cadenas con diferente longitud en la Fig. 6.2. Se puede ver que para todas las cadenas, el h_{dip}^\parallel máximo es menor para la partícula del borde y que las dos más cercanas a ella no se ven tan afectadas como sí sucede con el $H_c(T)$ de sus ciclos. Como era de esperar, las partículas del borde se comportan de manera diferente, siendo su ciclo de histéresis el menos afectado por las interacciones.

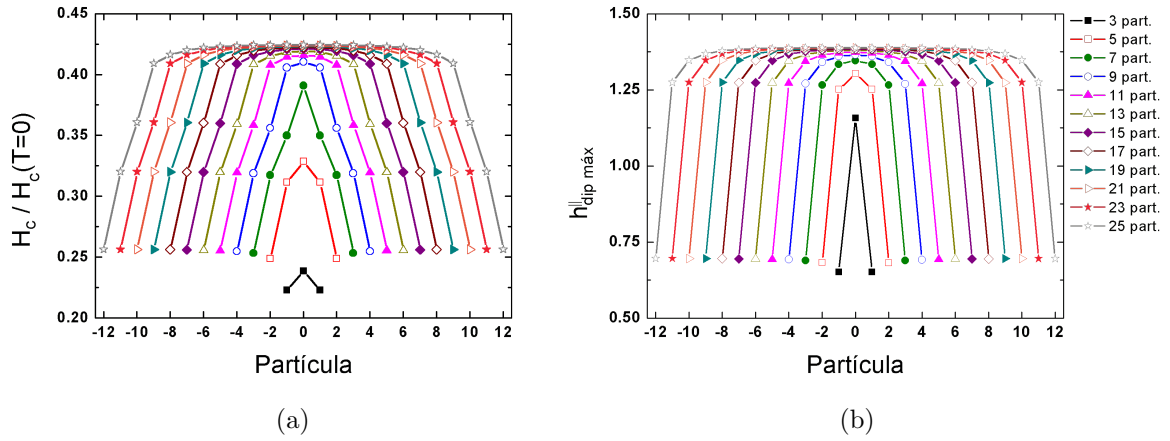


Figura 6.2: (a) $\frac{H_c}{H_c(T=0)}$ y (b) $h_{\text{dip máx}}^{\parallel}$ en función de las partículas de cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I), diferentes longitudes y orientadas en $\phi_n = 0$.

Por último, se analizó el aumento de área de los ciclos de histéresis individuales $a = \frac{A-A_0}{A_0}$ en función de $\frac{H_c}{H_c(T=0)}$. La Fig. 6.3 se muestran los resultados, con datos obtenidos de los ciclos individuales de cada partícula de cadenas de diferentes longitudes, orientadas en $\phi_n = 0$. Salvo la cadena de 3 partículas, el resto presenta un comportamiento bastante lineal, debido a que los ciclos de la magnetización y de las componentes dipolares tienen ambas forma casi rectangular y el campo coercitivo depende linealmente de $H_{\text{dip}}^{\parallel}$.

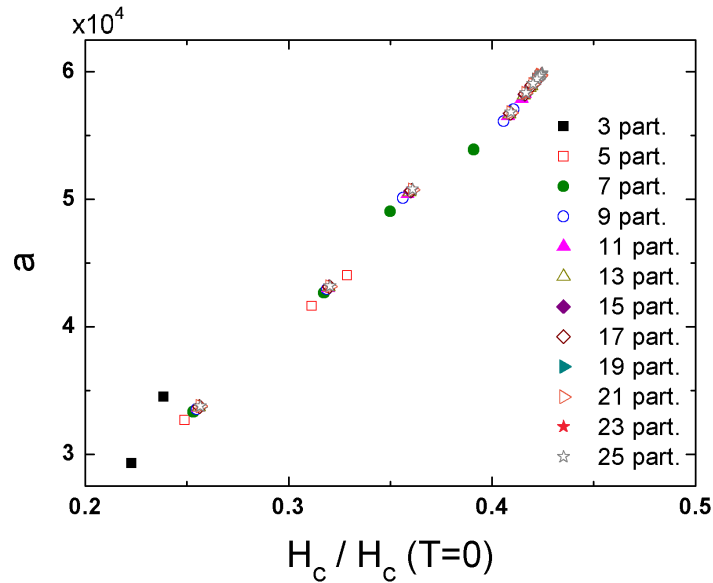


Figura 6.3: a en función de $\frac{H_c}{H_c(T=0)}$ donde se muestran los valores correspondientes para cada partícula de cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I), diferente longitud y orientadas en $\phi_n = 0$. En la leyenda se hace referencia a la longitud N de la cadena.

6.3. Otras orientaciones

Se varió la orientación ϕ_n de las cadenas y se simularon sus ciclos. Presentaremos en esta sección las principales diferencias con el análisis de la orientación paralela, desarrollado en la sección anterior.

En la Fig. 6.4 se presentan los datos correspondientes para la partícula 0 (central) de una cadena con $N = 25$ y diferentes orientaciones. Los ciclos para las demás partículas son muy parecidos, salvo el de la del borde, que es menor. En la Fig. 6.4(a) se muestran los ciclos de histéresis, mientras que en (b) y (c) se presentan $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ y h_{dip}^{\perp} en función de h , respectivamente. Se presentan también los resultados obtenidos para $\phi_n = 0$ a modo de comparación.

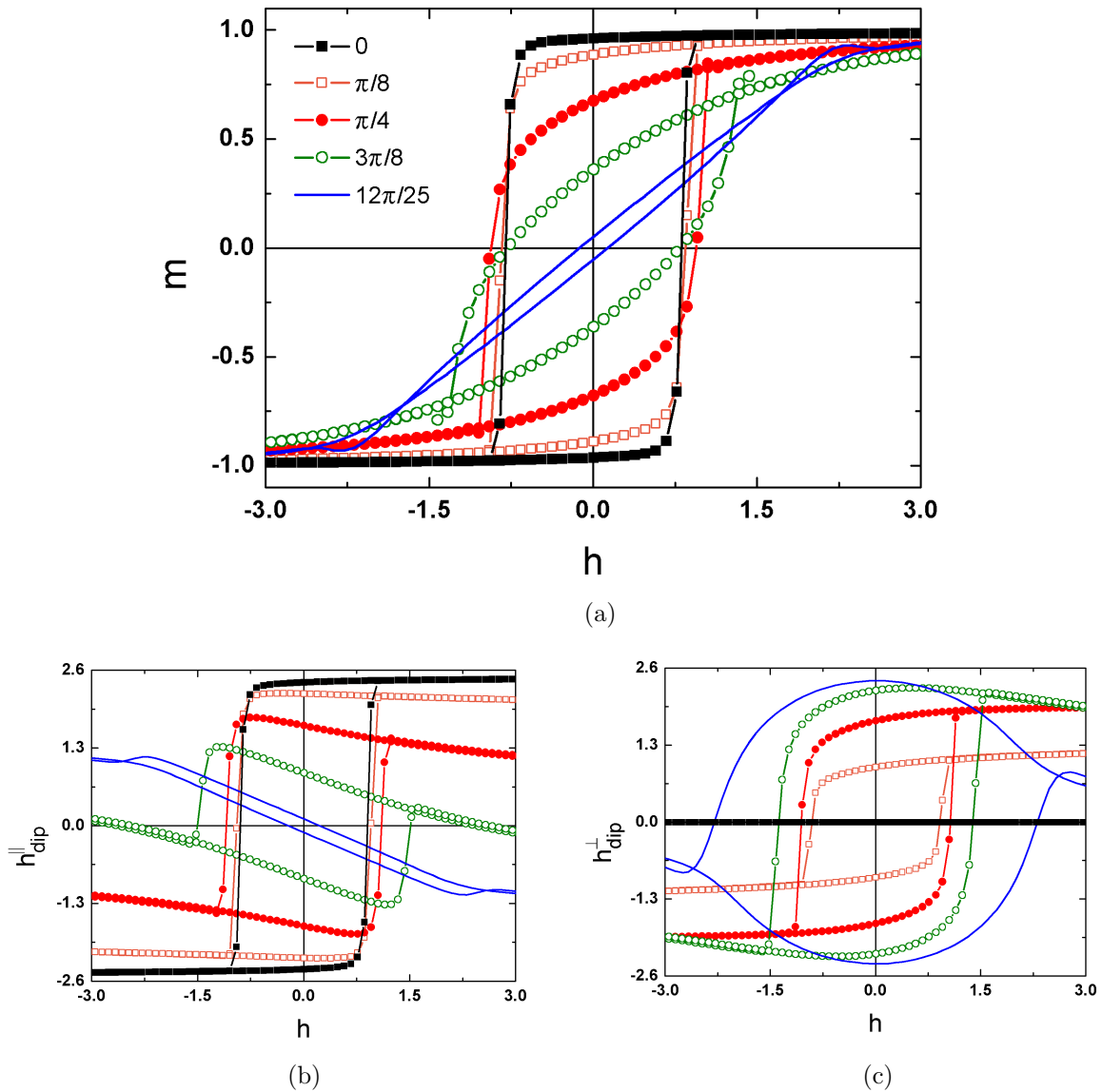


Figura 6.4: (a) Ciclos de histéresis $m(h)$, (b) $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ y (c) h_{dip}^{\perp} en función de h de la partícula central de una cadena con $h_K = 0,21$ (Región I), $N = 25$ y para diferentes orientaciones $0 \leq \phi_n < \frac{\pi}{2}$.

Primeramente, se puede distinguir que los ciclos obtenidos para $\phi_n = \frac{12\pi}{25} \sim 86^\circ$ presentan el fenómeno de *crossover*, propio del modelo de Stoner-Wohlfarth.

Vemos que las orientaciones con $\phi_n \leq \frac{\pi}{4}$ tienen un comportamiento muy parecido al de la orientación paralela, con la excepción de que h_{dip}^\perp deja de ser nulo y que baja la remanencia cuando $\phi_n > 0$. En la Fig. 6.5 se pueden ver los $h_{\text{dip máx}}^\perp$ para cada partícula de cadenas de distintas longitudes. Se distingue, nuevamente, el comportamiento de las partículas de los bordes respecto a las demás.

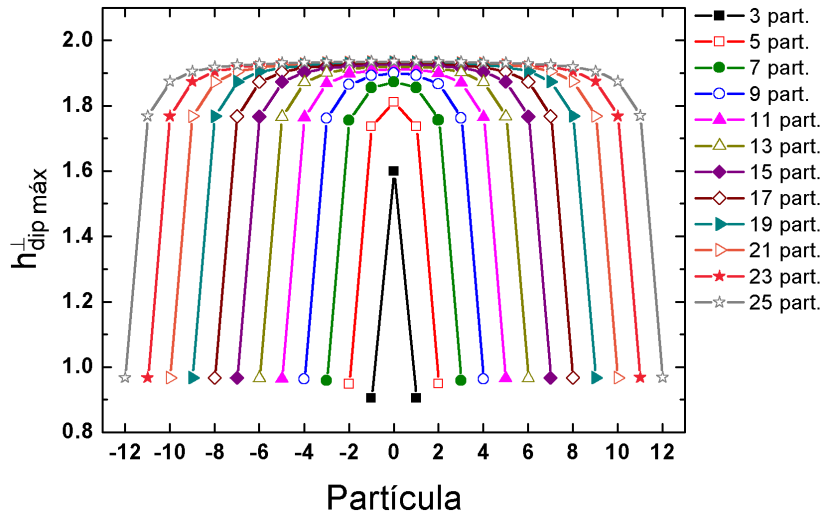


Figura 6.5: $h_{\text{dip máx}}^\perp$ para partículas de cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I), de longitud variable y orientadas en $\phi_n = \frac{\pi}{4}$.

Para caracterizar la distribución en los diferentes cuadrantes de los ciclos de las componentes dipolares respecto al de la magnetización, definiremos algunos términos especiales. Para esta caracterización, sólo nos basamos en las zonas de histéresis. Diremos que un ciclo de h_{dip} está “en fase” con el de m si ambos tienen la mayor parte del área encerrada por los ciclos en los mismos cuadrantes (es decir, tienen una distribución similar), sin importar la forma, su saturación o su magnitud. En cambio, diremos que el ciclo de h_{dip} está “en contrafase” con el de m si tiene la mayor parte de su área encerrada donde el otro tiene la menor. Estas definiciones se ilustran en la Fig. 6.6, pintando las zonas donde se encuentra la mayor parte del área en los ciclos de M y H_{dip} y comparándolos.

En la Fig. 6.4(c) se ve que la componente perpendicular también presenta histéresis y que la misma está en fase con el ciclo m vs. h en (a), para todas las orientaciones. Sin embargo, la componente paralela en la Fig. 6.4(b) se encuentra en contrafase con el ciclo de histéresis en (a) para las orientaciones con $\phi_n > \frac{3\pi}{8}$. Alrededor de $\phi_n = \frac{3\pi}{8}$ se produce una transición fase-contrafase.

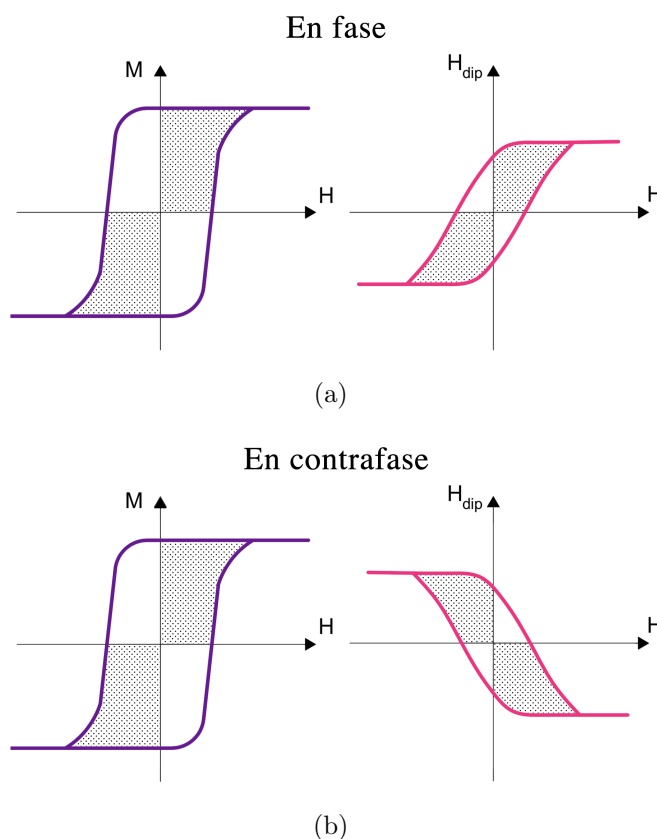


Figura 6.6: Ejemplos sobre la definición de ciclos (a) “en fase” y (b) “en contrafase”. El ciclo violeta de la izquierda representa el ciclo de la magnetización y el rosado de la derecha el ciclo de alguna de las componentes dipolares. Las zonas delimitada por los cuadrantes y pintadas con puntos corresponden a las que más área encerrada poseen.

También se puede notar, en la Fig. 6.4, cómo para ángulos cada vez más cercanos a $\frac{\pi}{2}$, el área encerrada por los ciclos de m y $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ en función de h es más pequeña. Respecto a la componente perpendicular del campo, se observan cambios en la forma del ciclo de h_{dip}^{\perp} vs. h y un aumento considerable de este ciclo.

6.3.1. Orientación perpendicular ($\phi_n = \frac{\pi}{2}$)

Finalmente, queda pendiente analizar qué sucede justo en $\phi_n = \frac{\pi}{2}$, es decir, la orientación perpendicular a \vec{H} . Se obtuvieron las gráficas de la Fig. 6.7. Vemos que la histéresis en la Fig. 6.7(a) es pequeña, aunque es algo realmente notable pues sin interacciones no se tiene histéresis.

En la Fig. 6.7(b) se observa que $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ en función de h está en contrafase con el ciclo de histéresis, coherentemente con la transición que se notó anteriormente, pero que el ciclo de h_{dip}^{\perp} vs. h en (c) tiene una forma más bien circular como sucedía para orientaciones cercanas a $\phi_n = \frac{\pi}{2}$.

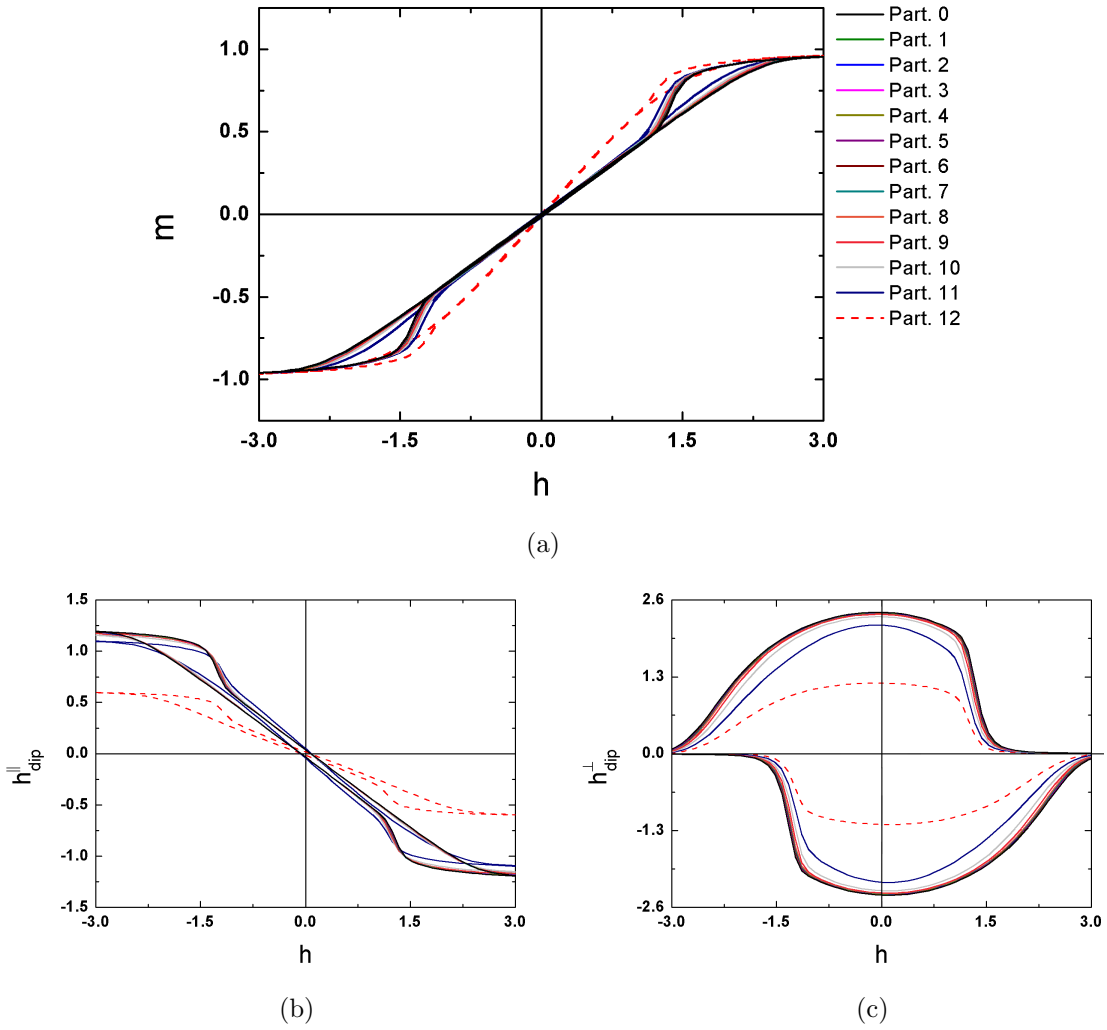


Figura 6.7: (a) Ciclos de histéresis $m(h)$, (b) $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ y (c) h_{dip}^{\perp} en función de h para las partículas de una cadena con $h_K = 0,21$ (Región I), $N = 25$ y orientada en $\phi_n = \frac{\pi}{2}$.

6.4. Efectos de las interacciones sobre los ciclos

Para evaluar qué efectos causan las componentes del campo dipolar $H_{\text{dip}}^{\parallel}$ y H_{dip}^{\perp} independientemente, se simularon los ciclos en los cuales se forzó a que solo una de éstas o ambos fueran nulos. Esta es una manera de distinguir su contribución al área del ciclo de histéresis, es decir, al SAR . En la Fig. 6.8 se presentan los resultados obtenidos para algunas orientaciones de cadenas de 25 partículas. Se presenta $\Delta a_{\text{int}} := \frac{A_{\text{int}} - A_{\text{sin int}}}{A_{\text{int}}}$ para cada partícula, donde A_{int} denota al área de los ciclos de histéresis individuales considerando interacciones dipolares y $A_{\text{sin int}}$ el área sin la componente $H_{\text{dip}}^{\parallel}$, H_{dip}^{\perp} o sin ambas, según se mencione en la referencia. En la gráfica se lee directamente cómo afecta determinada componente del campo dipolar al área del ciclo. Si $\Delta a_{\text{int}} > 0$, significa que la componente quitada artificialmente tiene como efecto aumentar el área del ciclo de histéresis, si $\Delta a_{\text{int}} = 0$ no tiene efecto sobre él y si $\Delta a_{\text{int}} < 0$, perjudica,

es decir, disminuye el área. Además, el valor absoluto de Δa_{int} nos permite cuantificar cuánto afectan efectivamente las interacciones.

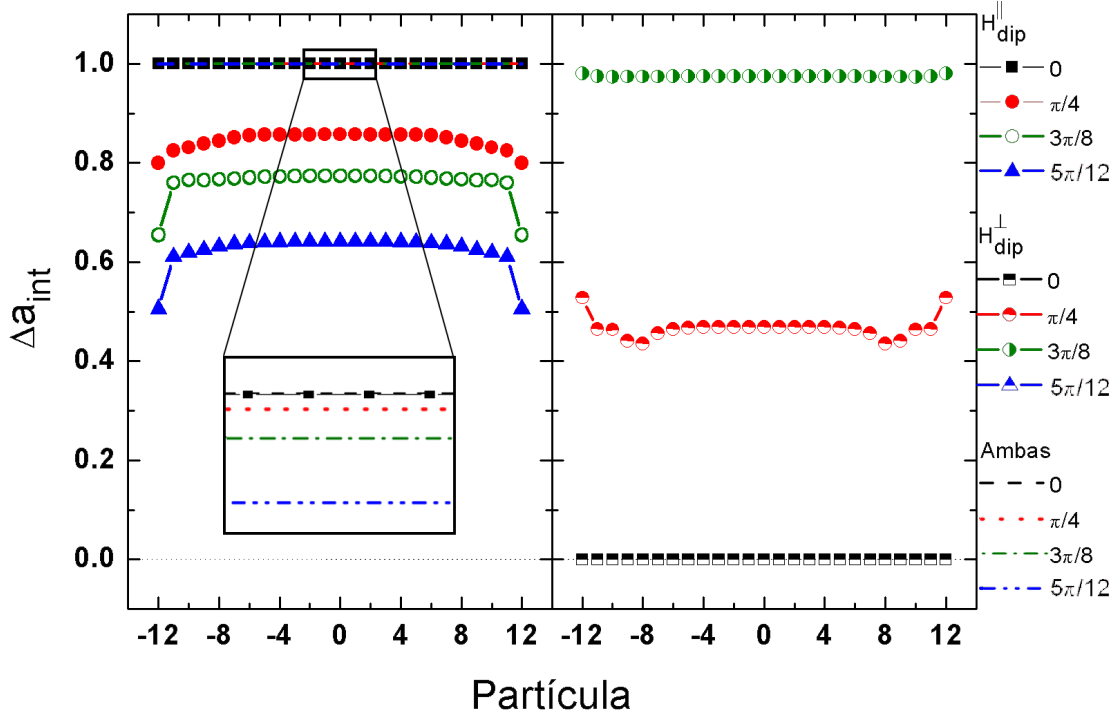


Figura 6.8: $\Delta a_{int} = \frac{A_{int} - A_{sin int}}{A_{int}}$ para cada partícula de cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I), $N = 25$ y en diferentes orientaciones, donde $A_{sin int}$ corresponde al área de los ciclos de histéresis cuando no se considera la componente referenciada.

Para la orientación $\phi_n = 0$, H_{dip}^{\parallel} contribuye al aumento del área del ciclo, pero como $H_{dip}^{\perp} = 0$, la componente perpendicular no la afecta. Para las orientaciones $\phi_n = \frac{\pi}{4}$, $\frac{3\pi}{8}$ y $\frac{5\pi}{12}$, tanto H_{dip}^{\parallel} como H_{dip}^{\perp} contribuyen al aumento de área, siendo la contribución de H_{dip}^{\parallel} más importante en el centro de la cadena y la de H_{dip}^{\perp} en los bordes.

6.4.1. Cadenas orientadas al azar

Considerando la posibilidad de que en un experimento de hipertermia, dentro de una célula las cadenas puedan orientarse al azar, se simuló cadenas con $N = 25$ en ese arreglo y se pesaron sus ciclos de histéresis según el ángulo sólido correspondiente. Se obtuvieron ciclos de histéresis sin interacciones y con interacciones. También se simuló ciclos en los cuales se forzó a que alguna de las componentes de H_{dip} sea nula. Los resultados se muestran en la Fig. 6.9.

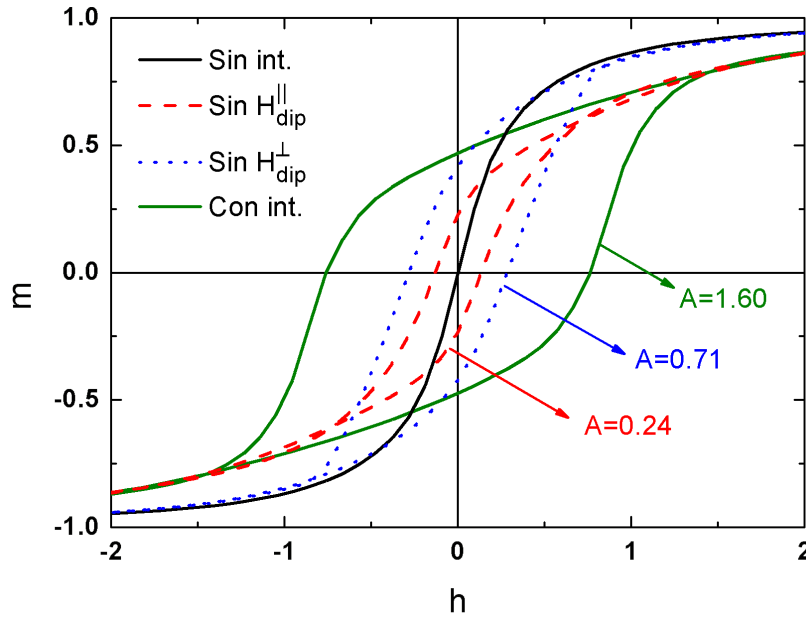


Figura 6.9: Ciclos de histéresis correspondientes a cadenas con $h_K = 0,21$ (Región I) y $N = 25$, distribuidas al azar considerando interacción dipolar, sin considerar interacción dipolar, eliminando $H_{\text{dip}}^{\parallel}$ ó H_{dip}^{\perp} . Con flechas se indica cual es el área A de los ciclos con algún tipo de interacción.

Se puede observar que en todos los casos con interacciones, el área del ciclo aumenta respecto a no considerarlas. El caso no interactuante tiene $A_0 = 0$ (vimos en la Sec. 5.3 que, sin interacciones, el área del ciclo para $\phi_n = 0$ es muy pequeña y sabemos que para $\phi_n = \frac{\pi}{2}$ es nula), por lo que no se puede cuantificar los aumentos de área relativos a él, pero si vemos los valores absolutos de las áreas, notamos que la mayor contribución la da la componente paralela.

La isotropía que surge de considerar cadenas orientadas al azar hace que, por ángulo sólido, pesen más aquellas con orientaciones ϕ_n cercano a $\frac{\pi}{2}$. Sin embargo, las áreas de los ciclos m vs. h de esas cadenas son muy pequeñas respecto a las de las orientaciones más cercanas a $\phi_n = 0$, por lo que se está viendo principalmente los aumentos de área correspondientes a los ciclos de estas últimas cadenas.

6.5. Resumen

En este capítulo se presentaron los resultados de nuestro estudio de cadenas individuales con una orientación ϕ_n dada y también de cadenas distribuidas al azar, en la región I (de baja anisotropía). Para esta región, las interacciones siempre ayudan a aumentar el tamaño de los ciclos de histéresis.

Notamos que tanto $m(h)$ como $h_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}(h)$ presentan histéresis, para todas las orientacio-

nes. Los ciclos de la magnetización son bastante convencionales, mientras que los de las componentes dipolares presentan cambios en su forma y distribución en los diferentes cuadrantes.

Es muy importante destacar que el caso más favorable (en cuanto a mayor área, lo que da un mayor calentamiento) es el de la orientación $\phi_n = 0$ y el menos favorable $\phi_n = \frac{\pi}{2}$, no dejando de ser interesante pues se tiene histéresis para el ciclo de la magnetización (lo cual no sucede en el caso no interactuante).

Se analizó el efecto de cada una de las componentes del campo dipolar en el aumento relativo del área a y se concluyó que las contribuciones de $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ son más importantes cerca de $\phi_n = 0$ y las de h_{dip}^{\perp} , cerca de $\phi_n = \frac{\pi}{2}$.

Capítulo 7

Estudio de la región II: Anisotropía media

“Un être qui pense c’est un être qui doute.”

— René Descartes

7.1. Introducción

En el presente capítulo se analizará la región II, correspondiente a $h_K \sim 0,4 - 1,8$. Se mostrarán los resultados para dos interacciones: $\Delta = 0,02$ (que denominaremos “baja interacción”) y $\Delta = 0,56$ (a la que nos referiremos como “Alta interacción”).

Se realizó un análisis más extenso para esta región pues es donde usualmente se enmarcan las partículas con las que se trabaja en los experimentos. Al igual que en el capítulo anterior, se presentarán los ciclos para diferentes orientaciones ϕ_n de la cadena y los efectos de las interacciones sobre ellos. Como el caso de alta interacción es similar al tratado en el capítulo previo, se describirá con menos detalle y se hará hincapié en las diferencias con el de baja interacción.

7.2. Orientación paralela ($\phi_n = 0$)

Comenzaremos nuevamente con los resultados para las cadenas orientadas en la dirección de \vec{H} . En la Fig. 7.1(a) se presentan los ciclos de histéresis de la magnetización y en (b) el campo dipolar para cada nanopartícula de una cadena con $N = 25$.

Notamos que la partícula del borde tiene siempre ciclos más pequeños, tanto para la m como para $h_{\text{dip}} \parallel$. En el caso de alta interacción, se distinguen por su $H_c(T)$ las tres partículas más externas de la cadena (como sucedía en la región 1, ver la Sec. 6.2), en cambio, para baja interacción solo podemos diferenciar a la del borde. Esto lo podemos ver comparando las gráficas de la Fig. 7.2(a) y (c), donde se presenta $h_c := \frac{H_c - H_c^0}{H_c^0}$ en función de las partículas para cadenas con diferente N , con H_c^0 el campo coercitivo del ciclo sin interacciones.

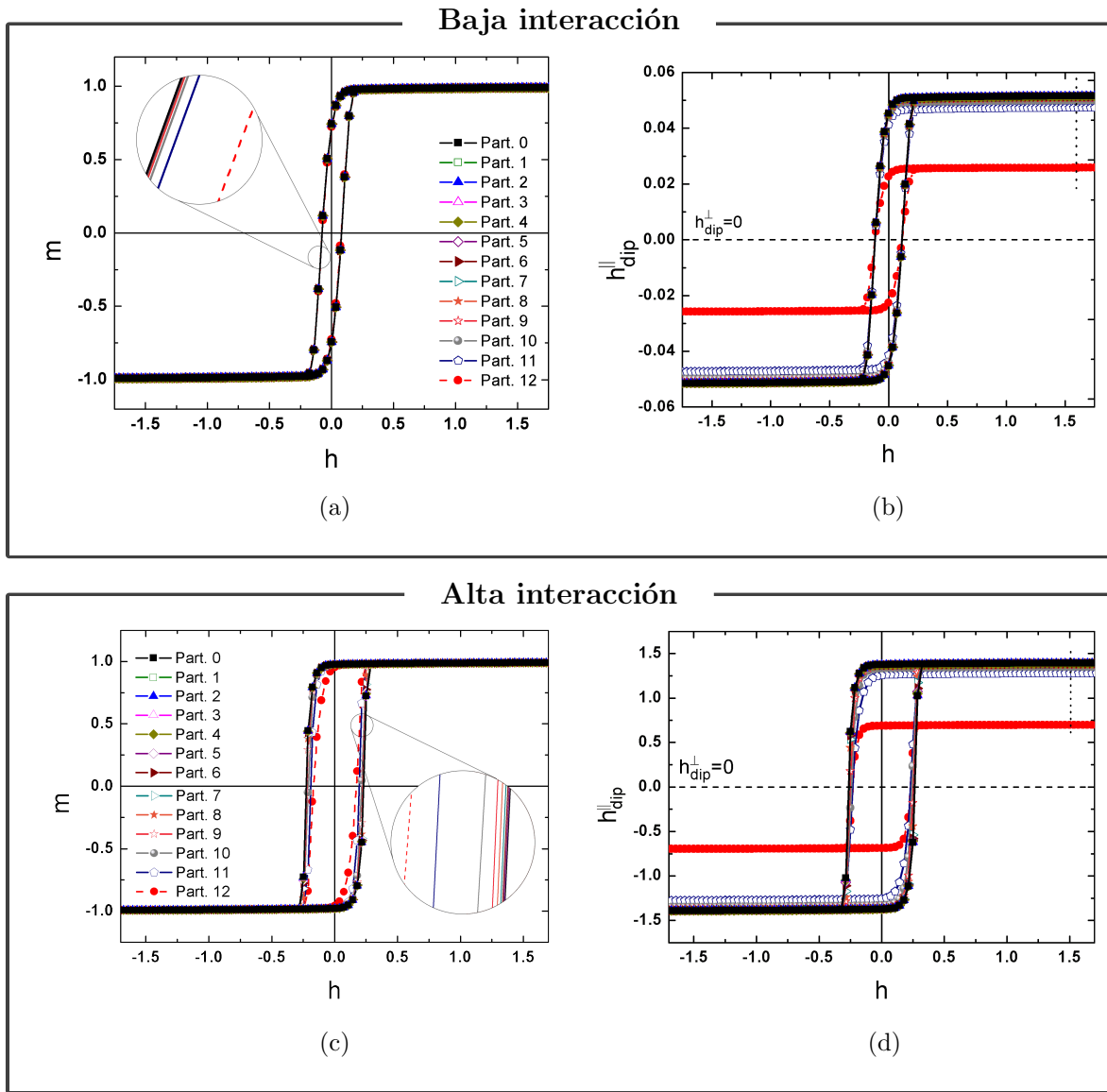


Figura 7.1: (a),(c) Ciclos de histéresis para cada partícula de una cadena con $h_K = 0,57$ (Región II), $N = 25$ y orientada en $\phi_n = 0$. (b),(d) $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ en función de h para las mismas partículas. En línea de trazos negra se muestran los h_{dip}^{\perp} y en línea de puntos se marca una sección con los $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ máximos para todas ellas.

La línea vertical de puntos de la Fig. 7.1(b) marca la zona con los $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ máximos que se grafica en función de las partículas de cadenas de diferente longitud en la Fig. 7.2.

Se puede ver que para todas las cadenas, el comportamiento de las partículas en los bordes es muy diferente respecto al de las demás.

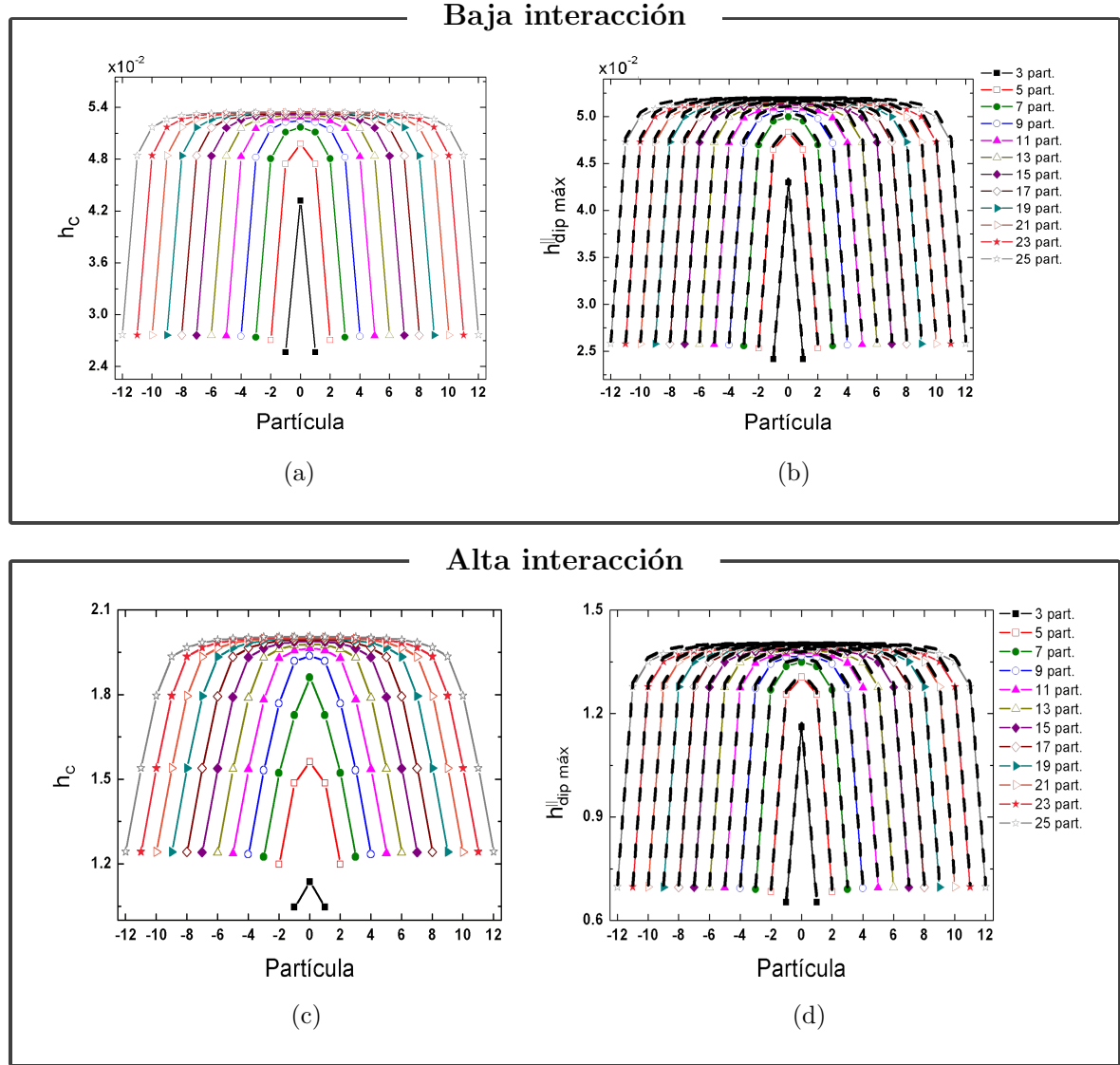


Figura 7.2: (a),(c) h_c y (b),(d) $h_{\text{dip máx}}^{\parallel}$ para cada partícula de cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II) y diferentes longitudes, orientadas en $\phi_n = 0$ junto con su predicción teórica. Las líneas de trazos grises corresponden a la predicción teórica del comportamiento de $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ en función de la partícula de la cadena.

Mediante la línea continua gris de la Fig. 7.2, se presenta el comportamiento teórico esperado de $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ a $T = 0$ en función de la partícula de la cadena. De la Ec. 4.9, considerando que $\phi_n = 0$, $\phi_i = 0$ ó π y $\mu_j = M_s V \forall j$:

$$h_{\text{dip}_i} = \frac{\pi}{3} \left(\frac{\Phi}{D} \right)^3 \alpha_i \quad (7.1)$$

donde $\alpha_i = \sum_{j \neq i} \frac{1}{|j-i|^3}$. Es notable la coincidencia de la Ec. 7.1 con los valores obtenidos de los ciclos. Las pequeñas diferencias se deben a efectos de la temperatura, que no fueron considerados en la Ec. 7.1.

Finalmente, se analizó el aumento de área de los ciclos de histéresis a en función del aumento del campo h_c . La Fig. 7.3 muestra a en función de h_c para las partículas de cadenas con diferente N , siempre orientadas paralelamente a \vec{H} . Se ve que el aumento del área es lineal con el aumento del campo coercitivo. La linealidad se debe a que, para esta orientación, los ciclos de la magnetización y de h_{dip} tienen forma casi rectangular. Además, el aumento del área se da esencialmente por el aumento del campo coercitivo, que es lineal con $H_{\text{dip}}^{\parallel}$, lo que genera que la pendiente sea cercana a 1.

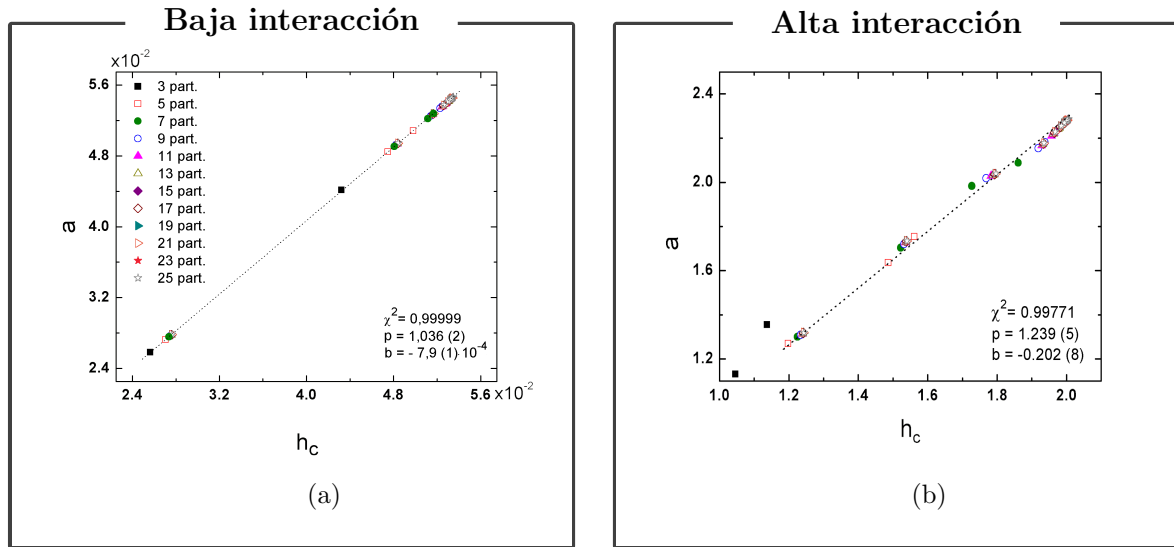


Figura 7.3: a en función de h_c donde se muestran los valores correspondientes para cada partícula de las diferentes cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II). En el caso de baja interacción, la línea de puntos muestra el ajuste lineal realizado y se listan dentro de la gráfica los parámetros del ajuste, con p la pendiente y b la ordenada al origen de la recta.

7.3. Otras orientaciones

Continuando nuestro análisis, en esta sección se mostrarán los resultados obtenidos para cadenas con $\phi_n \neq 0$ y las principales diferencias con el caso paralelo, tanto para baja y alta interacción.

En la Fig. 7.4 se presentan los datos correspondientes para la partícula 0 (central) de una cadena con $N = 25$ en diferentes orientaciones. En la Fig. 7.4(a) y (d) se muestran los ciclos de histéresis m vs. h , mientras que en (b) y (e) los de $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ y en (c) y (f) los de h_{dip}^{\perp} . Como ya notamos, las partículas de los bordes aquí también presentan un ciclo

más pequeño que las demás.

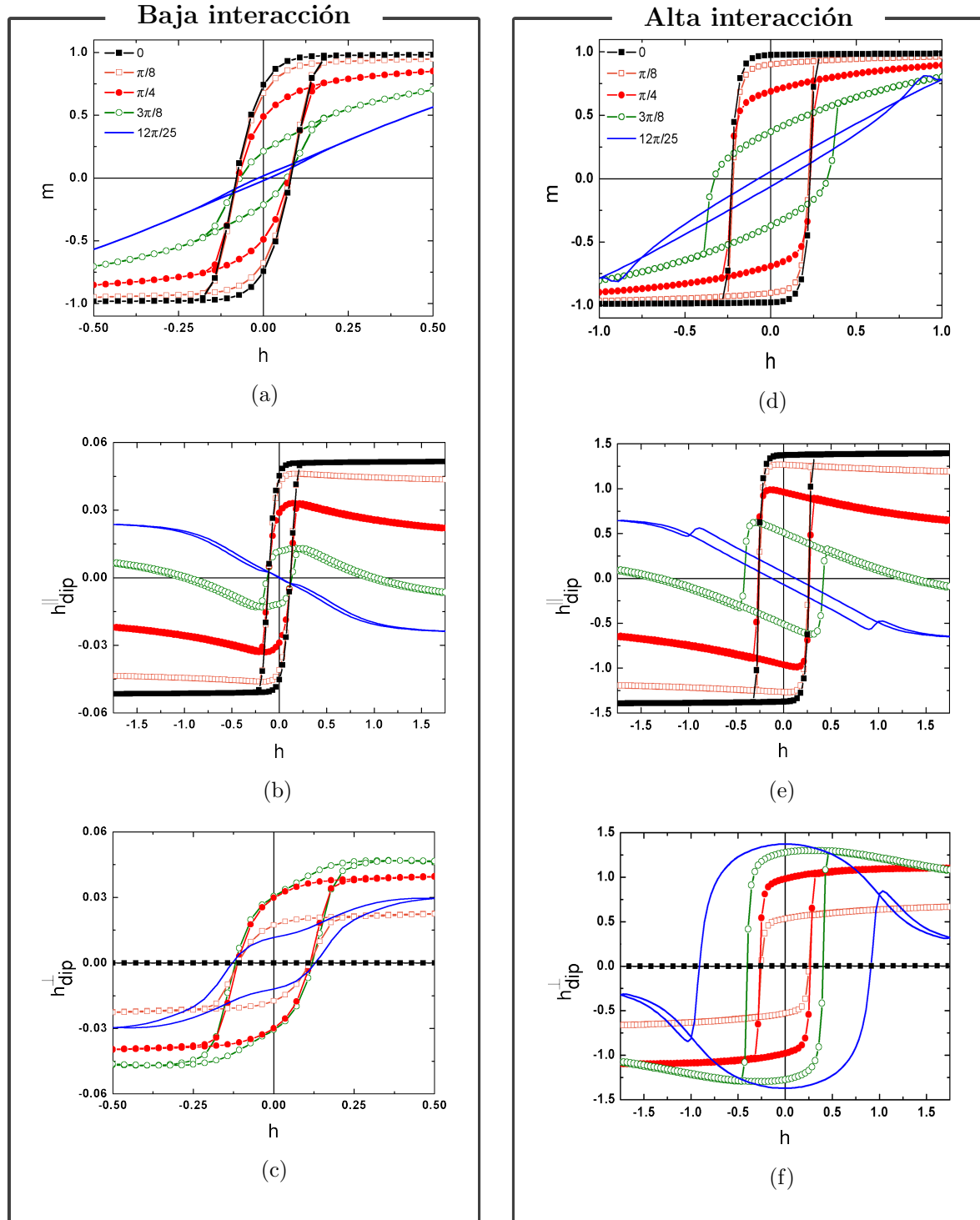


Figura 7.4: (a),(d) Ciclos de histéresis $m(h)$ vs. h , (b),(e) $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ en función de h y (c),(f) h_{dip}^{\perp} en función de h para la partícula central de una cadena con $h_K = 0,57$ (Región II) y $N = 25$ en diferentes orientaciones $0 \leq \phi_n < \frac{\pi}{2}$.

Nuevamente, notamos que las orientaciones con $\phi_n \leq \frac{\pi}{4}$ tienen un comportamiento muy parecido al de la orientación paralela, con la excepción de que H_{dip}^{\perp} deja de ser

nulo cuando $\phi_n > 0$. En la Fig. 7.5 se pueden ver los $h_{\text{dip máx}}^\perp$ para cada partícula de distinto N . Se tiene el mismo comportamiento que h_c y $h_{\text{dip máx}}^\parallel$ para el caso de baja interacción (ver Fig. 7.2).

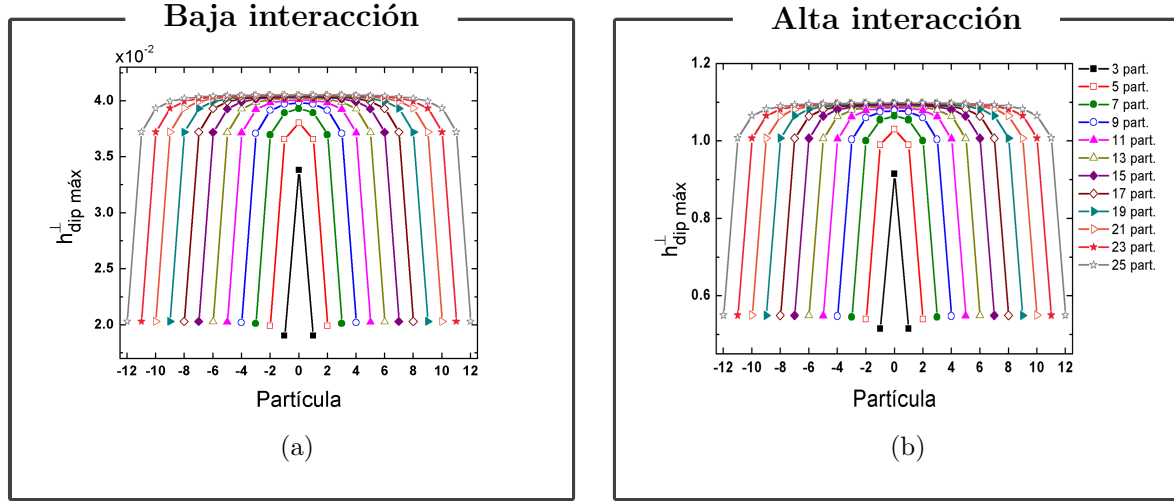


Figura 7.5: $h_{\text{dip máx}}^\perp$ para partículas decadenas con $h_K = 0,57$ (Región II), distinta longitud y orientadas en $\phi_n = \frac{\pi}{4}$.

En $\phi_n = \frac{3\pi}{8}$ hay una transición fase-contrafase para el ciclo de la componente paralela respecto al de la magnetización, al igual que en la Región I (ver Sec. 6.3). Se puede notar que el cambio de forma de los ciclos de la componente perpendicular es mucho más gradual y no tan drástico para baja interacción.

Otra vez podemos observar que, hablando de áreas absolutas, el caso más favorable es tener a la cadena orientada lo más cerca de $\phi_n = 0$. En ese caso se obtendría el mayor SAR posible para un sistema en particular.

7.3.1. Orientación perpendicular ($\phi_n = \frac{\pi}{2}$)

Para finalizar, para $\phi_n = \frac{\pi}{2}$, se obtuvieron las gráficas de la Fig. 7.6. Los ciclos de histéresis en las Figs. 7.6(a) y (d) son mínimos, sin embargo, hay histéresis, no como en el caso no interactuante. En (b)-(f) se observa como, coherentemente con lo que ya vimos, h_{dip}^\parallel en función de h está en contrafase con el ciclo de histéresis, mientras que pero que el ciclo de h_{dip}^\perp vs. h sigue estando en fase.

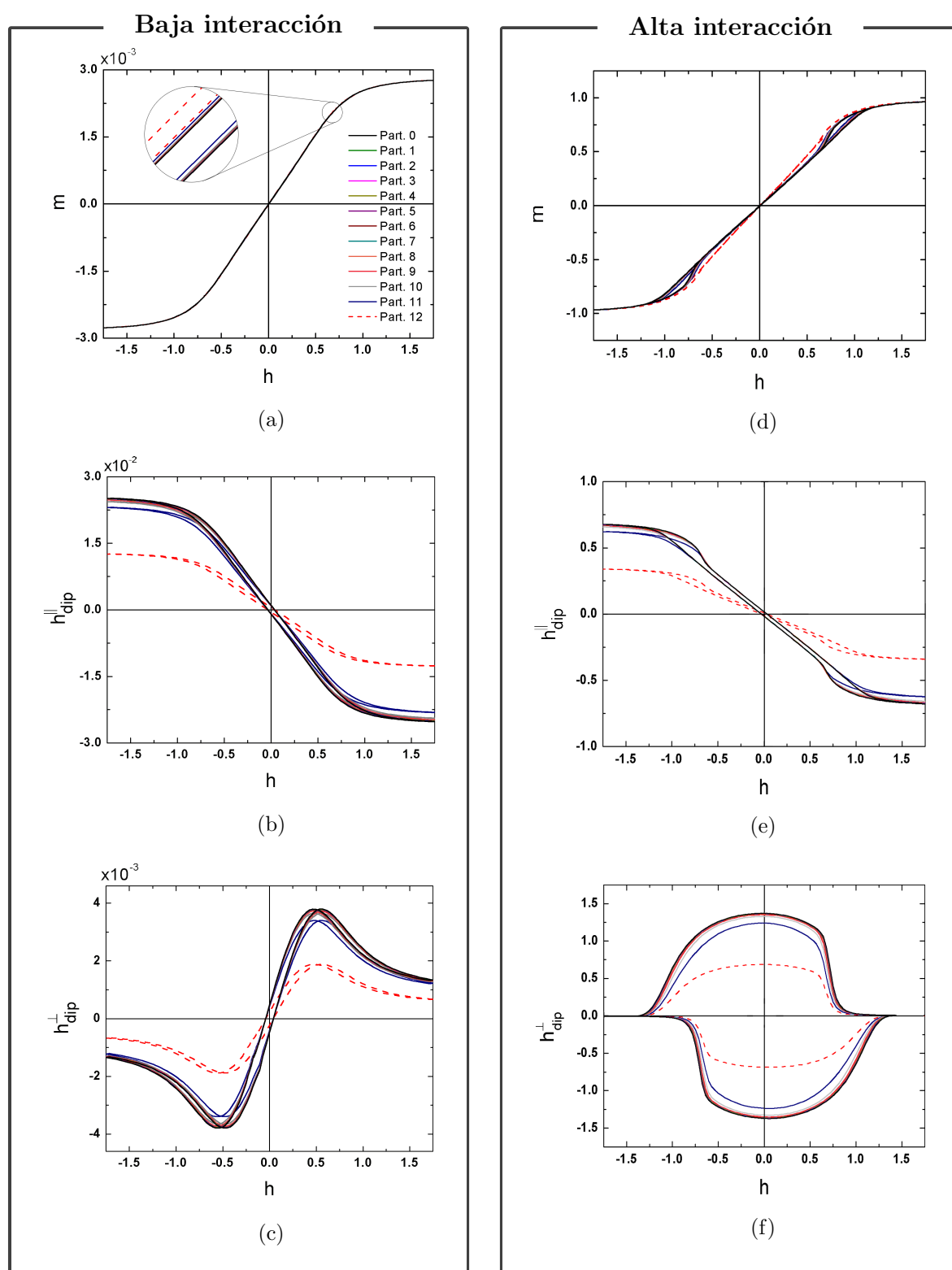


Figura 7.6: (a) Ciclos de histéresis $m(h)$, (b) $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ en función de h y (c) h_{dip}^{\perp} en función de h para las partículas de una cadena con $h_K = 0,57$ (Región II), $N = 25$ y orientada en $\phi_n = \frac{\pi}{2}$.

7.4. Efectos de las interacciones sobre los ciclos

Se tomaron en cuenta los datos de las cadenas de 3 a 25 partículas para las orientaciones antes mencionadas y se graficó $a = \frac{A-A_0}{A_0}$ vs. h_c con los parámetros correspondientes a los ciclos de histéresis de cada partícula de las cadenas. Los resultados se muestran en la Fig. 7.7(a). Se ve que todas las orientaciones para baja interacción presentan una dependencia lineal entre el aumento de área de los ciclos y el aumento de campo coercitivo. Para el caso de alta interacción, los datos para $\phi_n = \frac{\pi}{2}$ se descartan debido a que el *crossover*, artefacto del modelo de Stoner-Wohlfarth, provoca que el área de los ciclos no pueda ser bien calculada. El resto de las orientaciones presenta un comportamiento no completamente lineal.

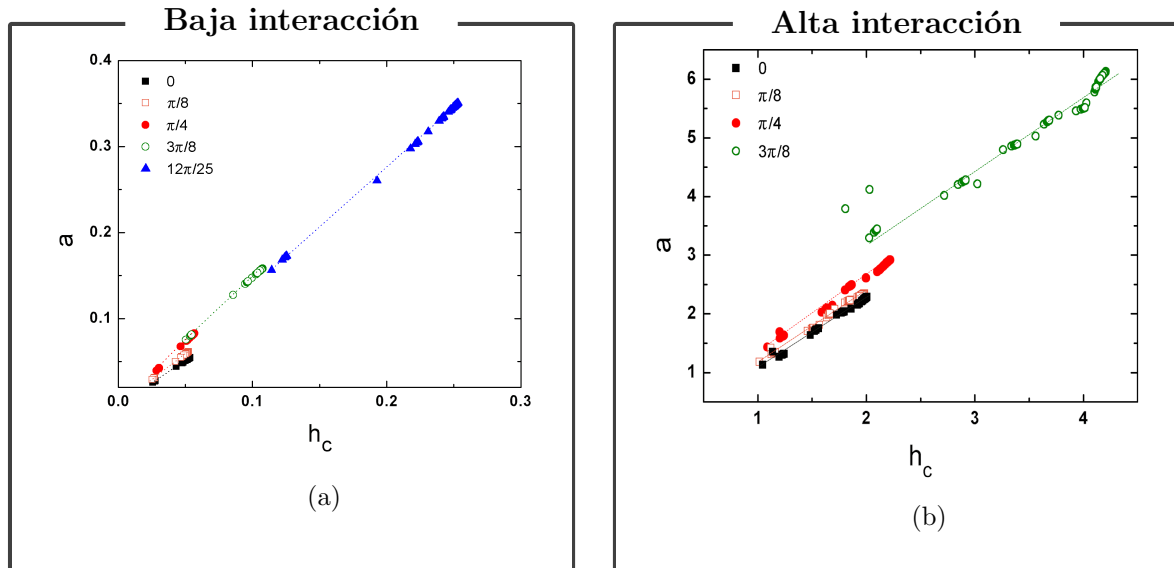


Figura 7.7: a en función de h_c para todas las partículas de cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II), de diferente longitud y varias orientaciones. En línea de puntos se pueden ver los ajustes lineales realizados.

Se simularon ciclos en los cuales se forzó a que una o ambas componentes del campo dipolar fueran nulas, para evaluar su contribución al aumento de área del ciclo de histéresis. En la Fig. 7.8 se presentan los resultados obtenidos para algunas orientaciones de cadenas con $N=25$. Se presenta $\Delta a_{int} := \frac{A_{int} - A_{sin\ int}}{A_{int}}$ para cada partícula. Cuando $\Delta a_{int} > 0$, la componente forzada a 0 aumenta el área del ciclo de histéresis y cuando $\Delta a_{int} < 0$, la disminuye.

Observando ambos casos, en la orientación $\phi_n = 0$, H_{dip}^{\parallel} contribuye al aumento del área del ciclo, pero como $H_{dip}^{\perp} = 0$, la componente perpendicular no la afecta. En las orientaciones $\phi_n > 0$, tanto H_{dip}^{\parallel} como H_{dip}^{\perp} contribuyen al aumento de área.

Para el caso de alta interacción, encontramos una diferencia en cuanto a lo comentado

para la Región I (ver Sec. 6.4). Las contribuciones son más grandes en el centro de la cadena siempre, aún así las de H_{dip}^{\perp} .

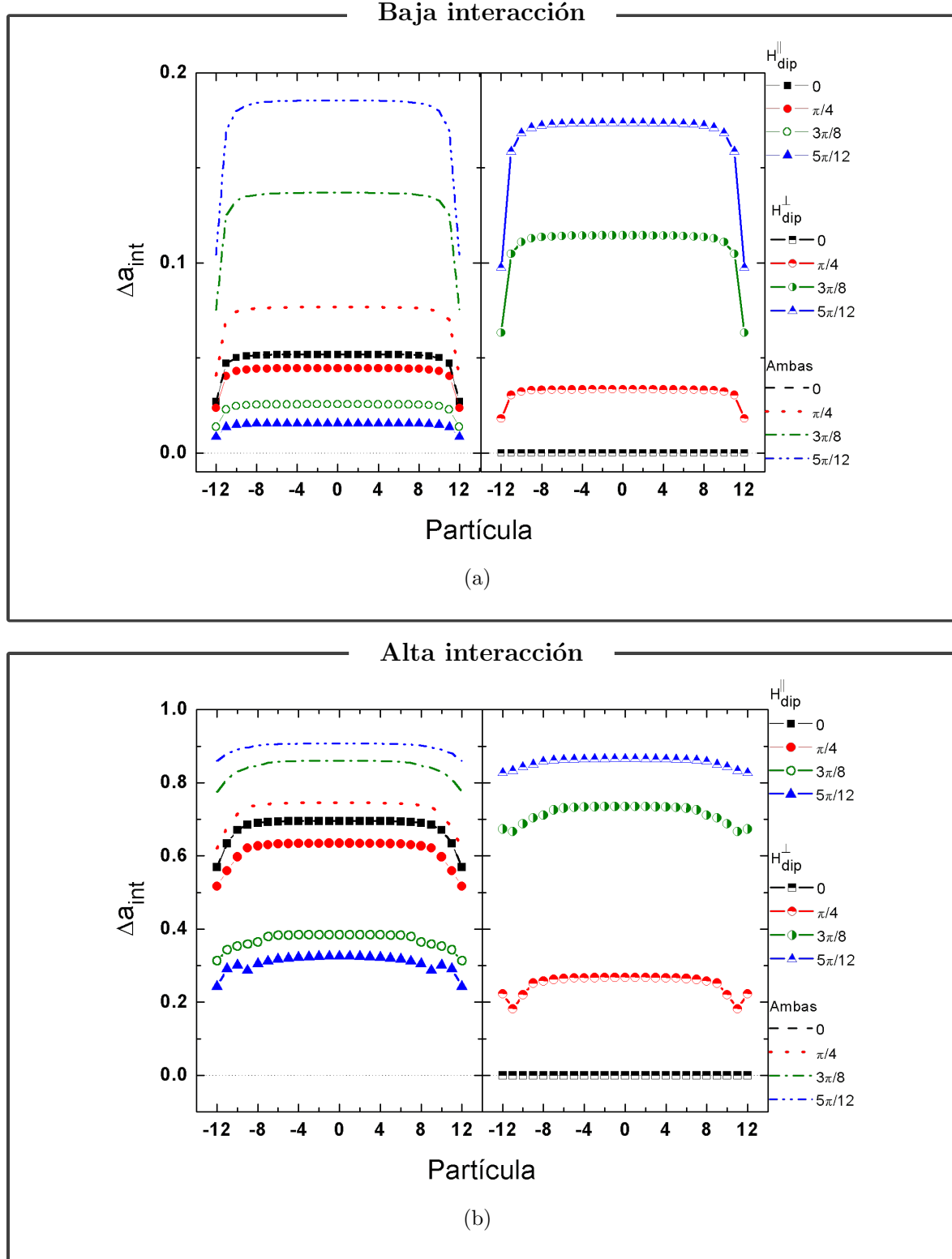


Figura 7.8: $\Delta a_{\text{int}} = \frac{A_{\text{int}} - A_{\text{sin int}}}{A_{\text{int}}}$ para cada partícula de cadenas con $N = 25$ en diferentes orientaciones, donde $A_{\text{sin int}}$ corresponde al área de los ciclos de histéresis cuando no se considera la componente referenciada.

En ambos casos, el mayor aumento (con ambas componentes, o sea, la situación real y con sentido físico) es para ciclos cercanos a $\phi_n = \frac{\pi}{2}$, pero no hay que olvidar que estamos viendo este aumento de manera relativa, y que la situación más conveniente sigue siendo tener la cadena en orientación paralela, debido al gran valor absoluto del área que se obtiene.

7.4.1. Influencia de la distribución y circulación de los ciclos de h_{dip}

Para desentrañar el mecanismo mediante el cual los ciclos de h_{dip} influyen en el de m vs. h , estudiamos tanto la distribución de los ciclos como la circulación de los mismos. Para ello, fue necesario manipular ambos ciclos y caracterizarlos mediante algunos indicadores.

Para ello, consideremos un ciclo de la variable arbitraria x . Definimos el operador \hat{x} tal que $\hat{x}(h_i)$ significa sustraer $x(h)$ obtenido en el barrido de H_0 a $-H_0$ con el correspondiente al barrido de $-H_0$ a H_0 . Para esclarecer esta definición, se presentan dos ejemplos en la Fig. 7.9. Cuando el ciclo es circulado convencionalmente, como en (a), $\hat{x}(h) \geq 0$ siempre. En cambio, cuando se circula de manera opuesta, como se muestra en (b), $\hat{x}(h) \leq 0$.

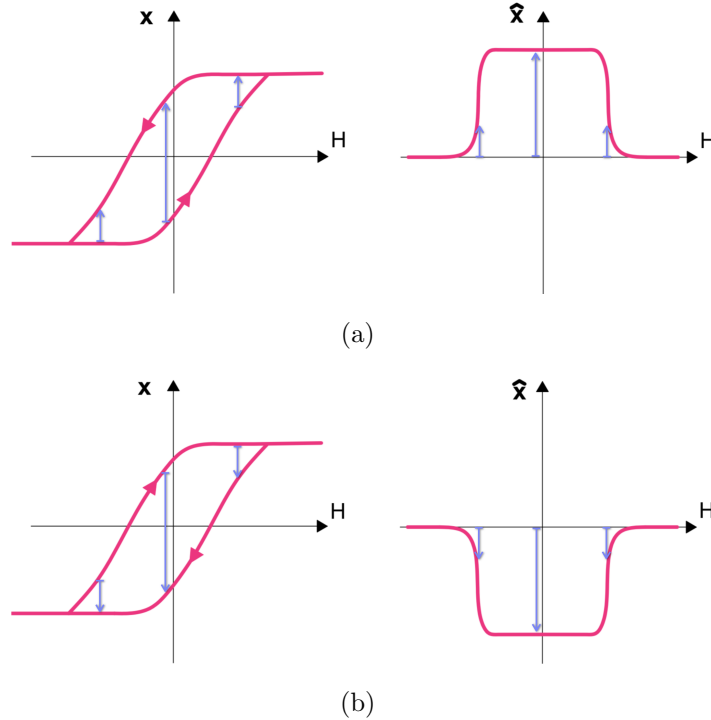


Figura 7.9: Ejemplos para ilustrar la definición del operador \hat{x} . (a) Ciclo con circulación convencional, para el cual $\hat{x}(h)$ siempre es ≥ 0 . (b) Ciclo con circulación opuesta al anterior, para el cual $\hat{x}(h)$ siempre es ≤ 0 .

Así, considerando la discretización del campo en h_i , $\sum_i \hat{m}(h_i) \hat{h}_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}$ será positivo si los ciclos están circulados de la misma manera y negativo si no. Por ésto, para evaluar la circulación de los ciclos definimos el indicador:

$$\text{Circ}^{\parallel/\perp} = \frac{\sum_i \hat{m}(h_i) \hat{h}_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}(h_i)}{\sum_i |\hat{m}(h_i) \hat{h}_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}(h_i)|} \quad (7.2)$$

donde se normalizó el valor considerado anteriormente por $\sum_i |\hat{m}(h_i) \hat{h}_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}|$. $\text{Circ}^{\parallel/\perp}$ es positivo si los ciclos de m y de $h_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}$ están circulados en el mismo sentido y negativo si no.

Si además queremos evaluar la distribución, hay que considerar el signo de $m(h_i) h_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}$, positivo si ambos ciclos se encuentran distribuidos convencionalmente y negativo si uno de ellos está “invertido”. Definimos entonces:

$$\text{Cuad}^{\parallel/\perp} = \frac{\sum_i |\hat{m}(h_i) \hat{h}_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}(h_i)| m(h_i) h_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}(h_i)}{\sum_i |\hat{m}(h_i) \hat{h}_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}(h_i) m(h_i) h_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}(h_i)|}. \quad (7.3)$$

$\text{Cuad}^{\parallel/\perp}$ asume diferentes valores en el intervalo $[-1; 1]$, según la disposición en los distintos cuadrantes de los ciclos de m respecto de los de $h_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}$.

Los indicadores son 4: los superíndices denotan la influencia de cuál componente del campo dipolar se está evaluando.

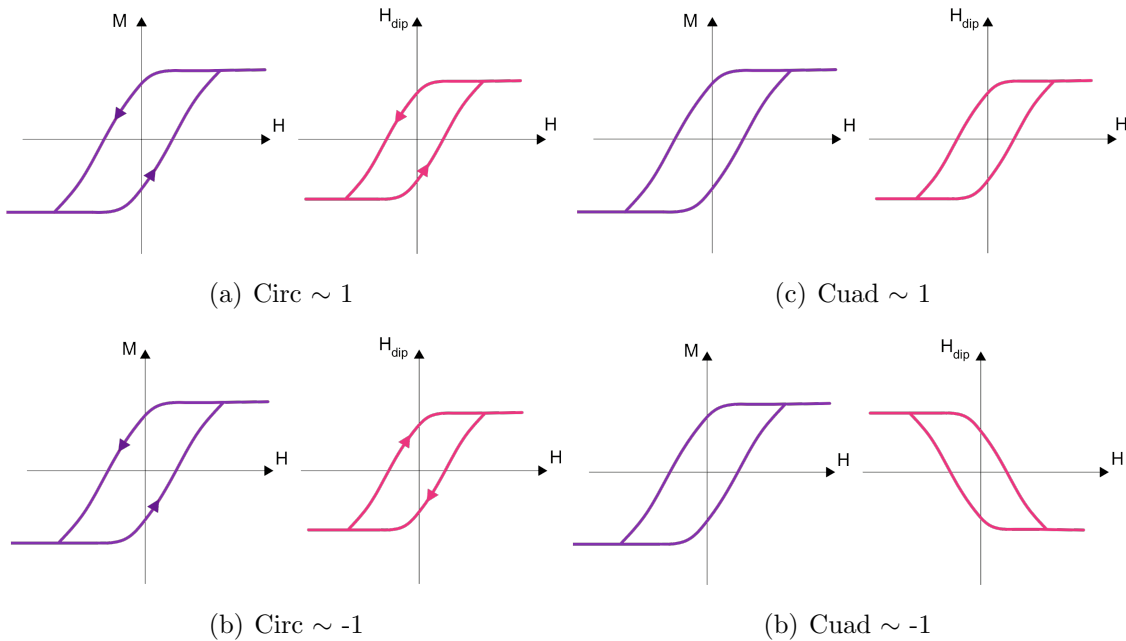


Figura 7.10: Ejemplos que ilustran la definición del indicador (a), (b) de circulación Circ y (c), (d) de distribución Cuad.

En la Fig. 7.10, se presentan algunos ejemplos esclarecedores. En (a) se presentan dos ciclos circulados de manera convencional, para los cuales $\text{Circ} \sim 1$ y en (b), uno de ellos está circulado en sentido opuesto, por lo que $\text{Circ} \sim -1$. En (c) se evalúan dos ciclos en fase, para los cuales $\text{Cuad} \sim 1$ y en (d), en contrafase, para los cuales $\text{Cuad} \sim -1$ (ver definiciones de “en fase” y “en contrafase” en la Sec. 6.3).

Queremos saber si los cambios en la forma y distribución de los ciclos de las componentes del campo dipolar que surgen al cambiar la orientación de la cadena se correlacionan con el aumento en el área relativa del ciclo de histéresis de la magnetización. Para eso, será útil visualizar no los indicadores, si no sus derivadas, en función de la orientación de la cadena. Denominaremos a estos “nuevos” indicadores $\partial\text{Cuad}^{\parallel/\perp}$ y $\partial\text{Circ}^{\parallel/\perp}$. En la Fig. 7.11 se presentan los resultados para el caso de baja y alta interacción.

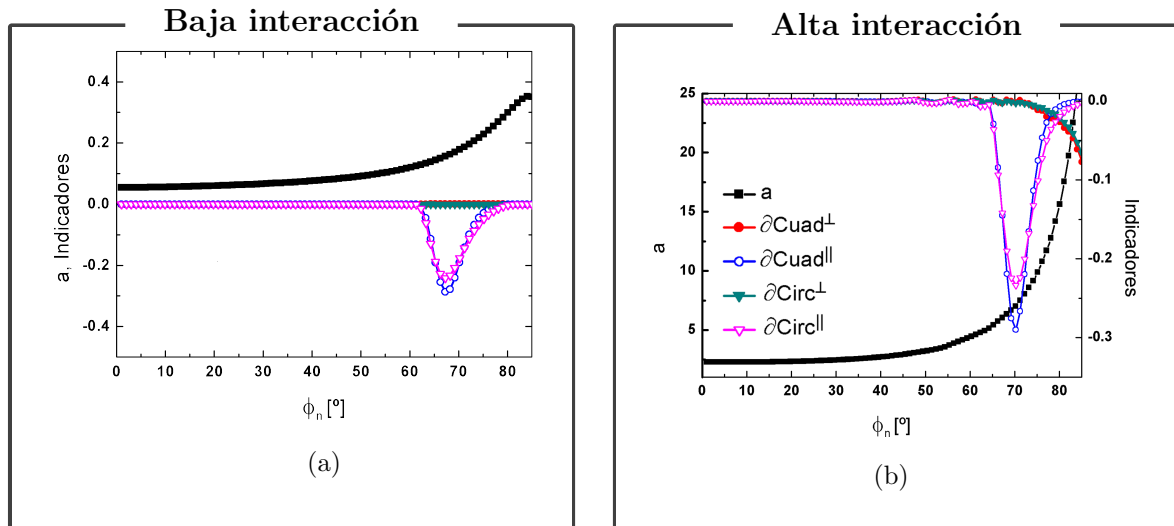


Figura 7.11: a e indicadores en función de ϕ_n para cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II) y $N = 25$.

Vemos que en ambos casos, dominan los cambios en el ciclo de la componente paralela. También notamos que luego de que se produzcan los cambios de forma y circulación, el área relativa a crece a un ritmo acelerado. También se puede decir que hay algún otro fenómeno detrás de los cambios de a , aunque no tan influyente, pues para el intervalo de ϕ_n de $[0^\circ; 45^\circ]$, a aumenta un poco, pero no hay cambios detectables en los indicadores. Probablemente se deba al cambio en la forma de $h_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}(h)$ sin cambiar el sentido de giro ni la distribución en los cuadrantes (ver Fig. 7.4).

Se realizó el mismo análisis pero con cadenas con h_{dip}^\parallel forzado a 0. Los resultados se muestran en la Fig. 7.12. Se detectó que el salto en a se retrasa, producto de que los cambios en el ciclo de h_{dip}^\perp son más paulatinos.

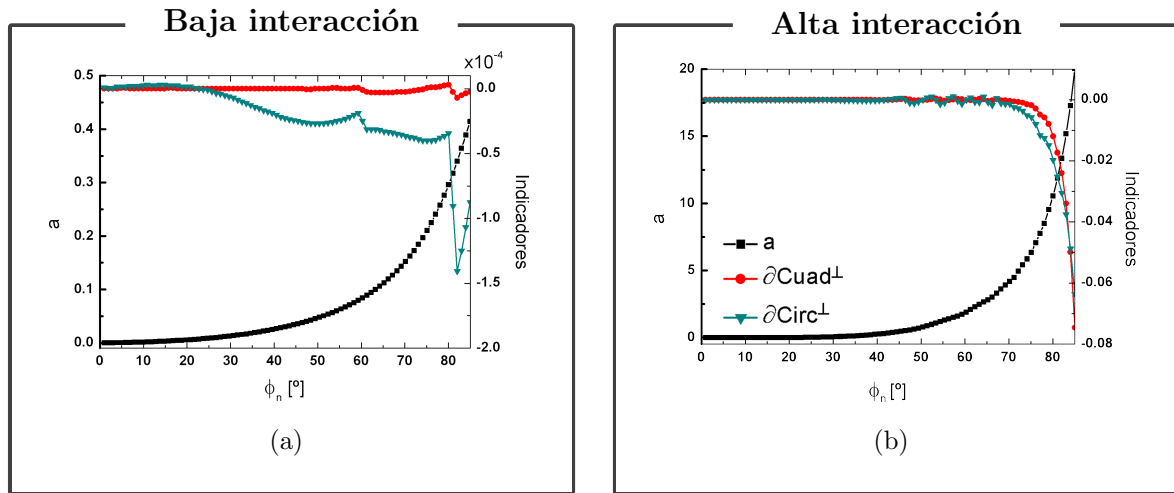


Figura 7.12: a e indicadores en función de ϕ_n para cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II) y $N = 25$, donde $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ fue forzado a 0 en la simulación.

7.4.2. Cadenas orientadas al azar

Para esta región, también se realizaron simulaciones para cadenas orientadas al azar, con $N = 25$ y se pesaron sus ciclos de histéresis según el ángulo sólido correspondiente. Se obtuvieron ciclos de histéresis sin interacciones y con interacciones (con ambas componentes ó con alguna de ellas forzada a 0). Los resultados se muestran en la Fig. 7.13. Se cuantificó el área de los ciclos con interacciones y se normalizaron los valores a través de a , datos que se presentan en la Tabla 7.1.

		A	a
Sin int.		0.108	-
Baja int.	Sin $H_{\text{dip}}^{\parallel}$	0.114	$5.56 \cdot 10^{-2}$
	Sin H_{dip}^{\perp}	0.113	$4.63 \cdot 10^{-2}$
	Con int.	0.118	$9.26 \cdot 10^{-2}$
Alta int.	Sin $H_{\text{dip}}^{\parallel}$	0.229	1.12
	Sin H_{dip}^{\perp}	0.285	1.64
	Con int.	0.480	3.44

Tabla 7.1: Áreas absolutas y relativas del ciclo de histéresis $m(h)$ para 91 cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II) y $N = 25$ orientadas al azar. Se consideraron los casos con y sin interacción, así como aquellos con una componente del H_{dip} forzada a 0.

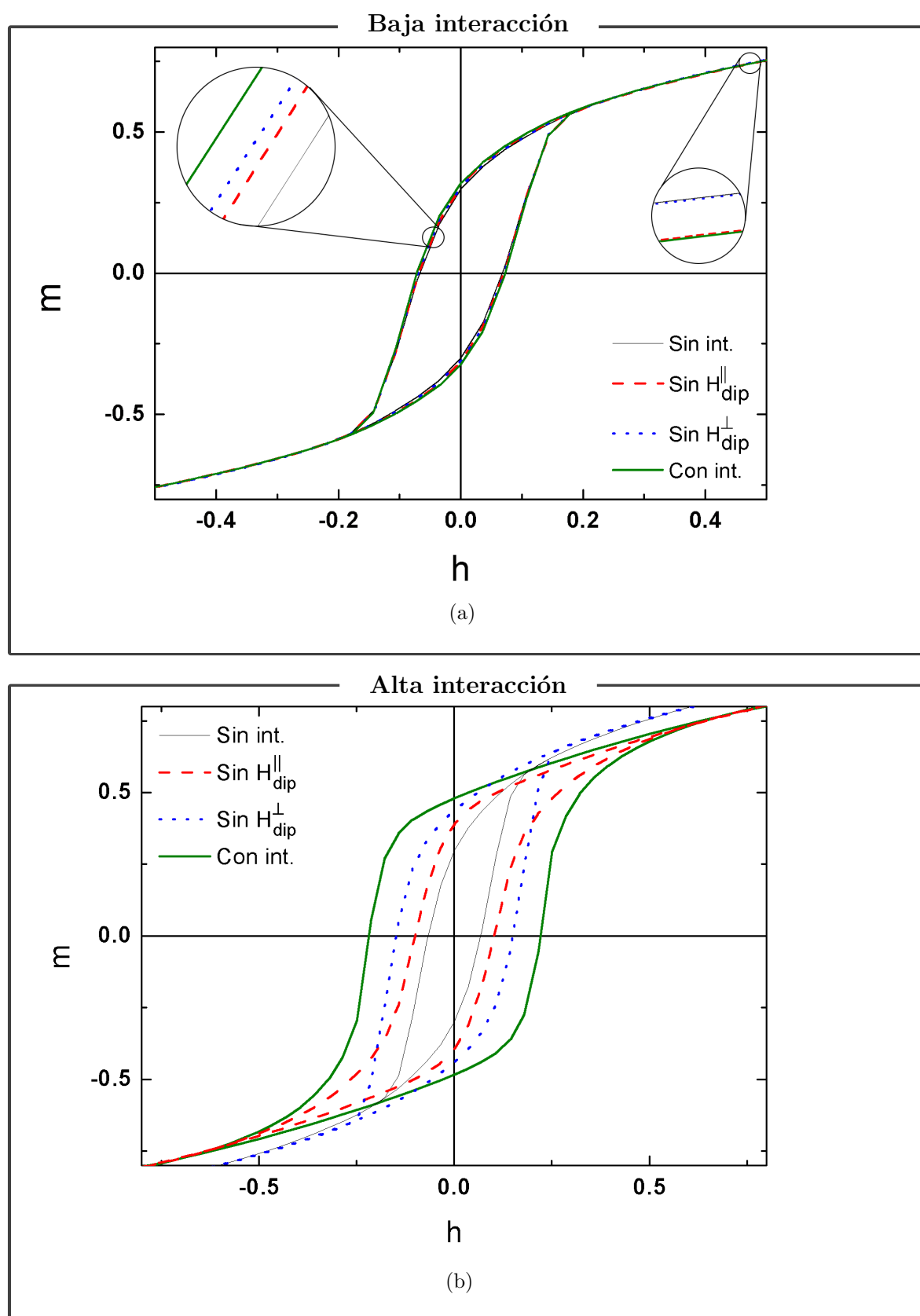


Figura 7.13: Ciclos de histéresis correspondientes a cadenas con $h_K = 0,57$ (Región II) y $N = 25$, distribuidas al azar considerando interacción dipolar, sin considerar interacción dipolar, eliminando $H_{\text{dip}}^{\parallel}$ o H_{dip}^{\perp} .

Se observa que siempre las interacciones favorecen al sistema. Los aumentos de área relativos a debido a la componente paralela ó perpendicular, individualmente, son del mismo orden.

Notamos también que el ciclo sin $H_{\text{dip}}^{\parallel}$ tiene un comportamiento en la saturación idéntico al ciclo con ambas componentes, mientras que el ciclo sin H_{dip}^{\perp} se asemeja al caso sin interacciones. Morfológicamente, se obtiene un ciclo más parecido al real cuando se considera la componente perpendicular.

7.5. Resumen

En este capítulo estudiamos cadenas de nanopartículas en la región II (de anisotropía media). A diferencia de lo que sucede para la región I, en los casos no interactuantes aquí sí se tiene histéresis.

Todas las observaciones realizadas en la Sec. 6.5 valen también para esta región, sólo que la influencia relativa de las interacciones es moderada.

Se estudió el aumento relativo de área a de los ciclos $m(h)$ al variar ϕ_n y se determinó que se da principalmente por la influencia de la distribución y sentido de circulación de los ciclos de $h_{\text{dip}}(h)$ respecto a $m(h)$.

Capítulo 8

Estudio de las regiones III y IV: Alta anisotropía

“Live boldly. Push yourself. Don’t settle.”

— Jojo Moyes

8.1. Introducción

Vamos a detenernos en las regiones de anisotropía más alta, que involucran ciclos muy pequeños y que no representan un gran aporte para los experimentos de hipertermia. Sin embargo, son de gran interés ya que el comportamiento que presentan es bastante singular.

Se comentará la física detrás de los cambios que se presentan y se dará un pantallazo de la situación. No seguiremos un esquema en particular para este análisis como si lo hicimos anteriormente.

8.2. Región III: Equilibrio dinámico

La región III, que se sitúa entre $h_K \sim 1,8 - 2,9$, es una región de transición, con una convergencia muy lenta. Como ya explicamos en la Sec. 5.3, la anisotropía es lo suficientemente alta para evitar que todos los momentos magnéticos se inviertan. Así, tenemos que esperar bastante para llegar a un equilibrio dinámico con unos pocos

momentos fluctuando de un mínimo a otro. En esta zona, la probabilidad L de que una partícula esté en el régimen superparamagnético es mucho menor que 1.

8.2.1. Sin interacciones

Comencemos estudiando el caso sin interacciones. En la Fig. 8.1 se ilustra el proceso de convergencia del ciclo de una cadena con $N = 3$, orientada en la dirección del campo para la cual no se consideraron las interacciones interpartícula.

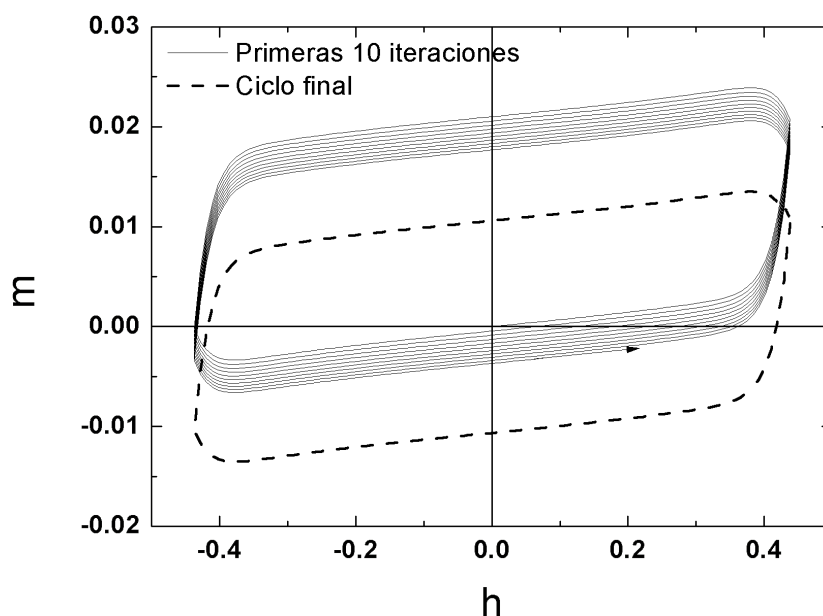


Figura 8.1: Primeras 10 iteraciones (línea continua) y ciclo final (línea de trazos) para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$ donde no se consideraron interacciones.

Las condiciones iniciales son tales que para cada partícula de la cadena es equiprobable estar en el mínimo 0 o en el mínimo 1, es decir, se tiene $P_0(0) = P_1(0) = 0,5$ para todas ellas. Se quiere llegar a una dada población en el equilibrio dinámico. La fracción de partículas en el mínimo 0 que pueden fluctuar al 1 es proporcional a la probabilidad de que la partícula esté en el régimen superparamagnético L , a la población del mínimo $P_0(t)$ y a la diferencia $P_0(t) - P_0^\infty$. En la Fig. 8.2 se ilustra la evolución de las poblaciones de los mínimos durante la convergencia.

Se comienza a barrer a campo $h > 0$, lo que rompe la simetría del problema, haciendo que el mínimo 0 sea el más favorecido. Se genera un ligero desbalance entre las partículas que pueden fluctuar de los dos mínimos.

Para entender mejor lo que sucede, analicemos primero la evolución del sistema cuando el campo va desde 0 hasta H_0 . En este caso, la población del mínimo 0 (P_0) se ve

favorecida, aumentando la m como se observa en la Fig. 8.1.

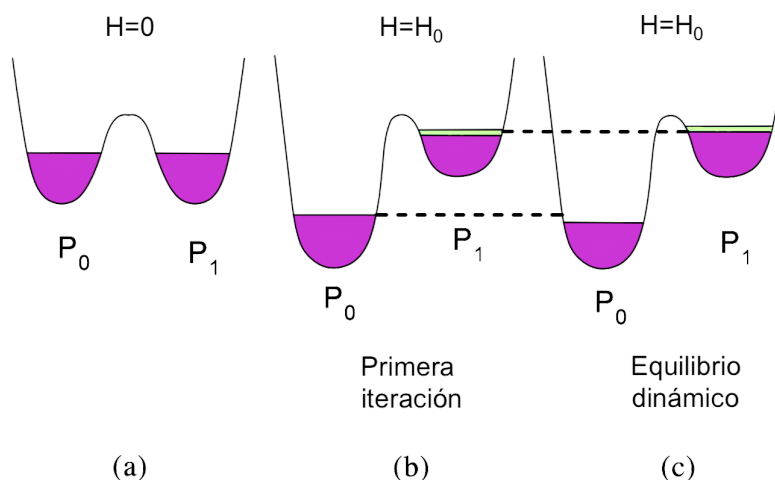


Figura 8.2: Ilustración que muestra la variación de las poblaciones de los mínimos para una cadena en la Región III sin interacciones. (a) Situación inicial para $H = 0$ y $P_0 = P_1 = 0,5$. (b) Perfil de energía para $H = H_0$ y poblaciones en la primera iteración. En celeste se representa el desbalance entre las partículas que pueden fluctuar. (c) Perfil de energía para $H = H_0$ y poblaciones para el ciclo en el equilibrio dinámico, donde la población del mínimo favorecido disminuyó respecto a las iteraciones anteriores.

A continuación, cada vez que realizamos un ciclado (barriendo desde H_0 hasta $-H_0$ y luego hasta H_0 nuevamente), el efecto del desequilibrio inicial se va diluyendo. Esto sucede porque al no haber interacciones, el proceso de ciclado es simétrico respecto a las orientaciones $\pm H_0$. El proceso demora varias iteraciones en converger porque la fracción de partículas superparamagnéticas (L) es pequeña.

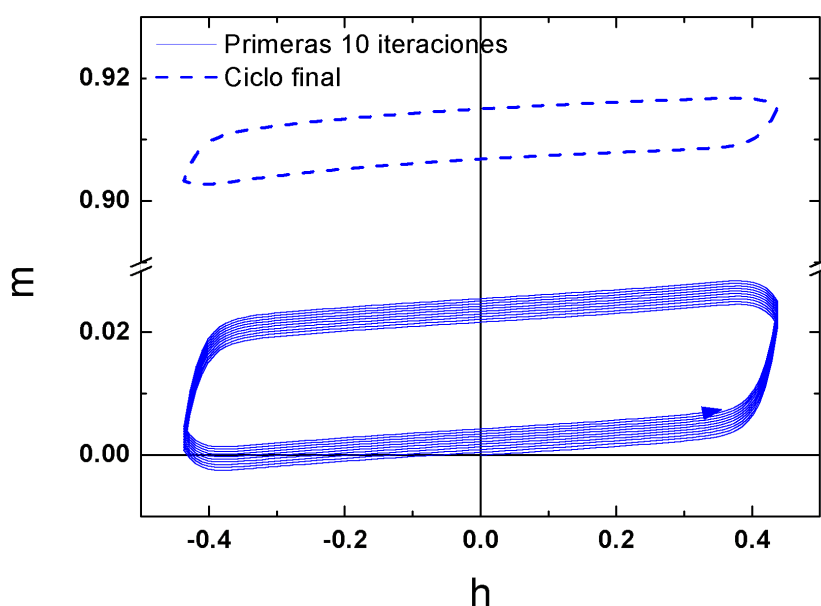


Figura 8.3: Primeras 10 iteraciones (línea continua azul) y ciclo final (línea de trazos azul) para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$ cuando se consideran interacciones.

8.2.2. El efecto de agregar interacciones

En la Fig. 8.3 se ilustra el proceso de convergencia para una cadena en la Región III con $N = 3$ en la orientación $\phi_n = 0$ cuando se consideran interacciones. Notamos inmediatamente (si comparamos con la Fig. 8.1) que el ciclo final no está centrado en $(0,0)$ como en el caso sin interacciones, que es completamente positivo.

Para desentrañar la diferencia entre estos dos casos, compararemos la primera iteración de ambos. Las mismas se muestran en la Fig. 8.4. Nos ayudaremos con la Fig. 8.5 para visualizar qué pasa con las poblaciones de los mínimos para el caso con interacciones.

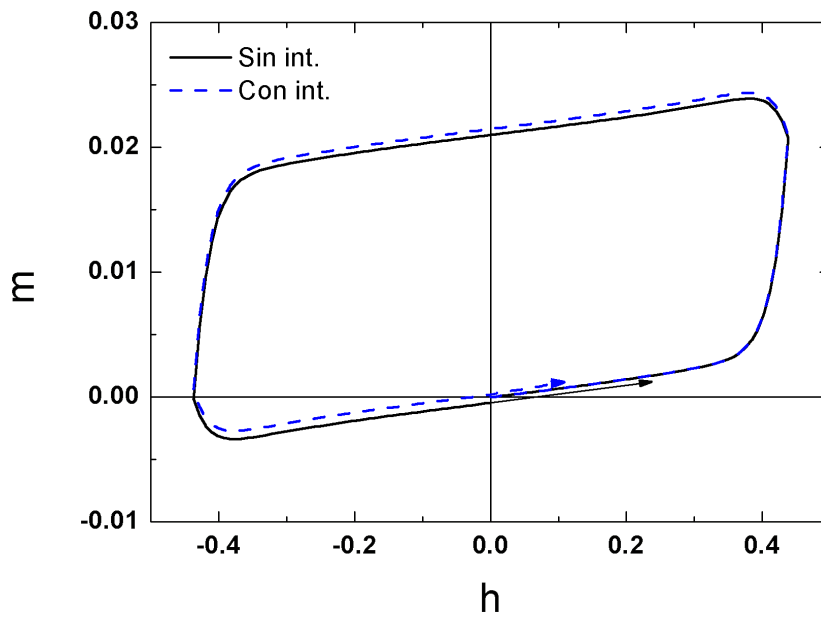


Figura 8.4: Primera iteración para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$, cuando no se consideran interacciones y cuando sí.

Las condiciones iniciales son las mismas que antes, $P_0(0) = P_1(0) = 0,5$ para todas las partículas de la cadena y se quiere llegar a un equilibrio dinámico con una fracción neta de partículas fluctuando siempre de un mínimo a otro.

Nuevamente, se comienza a barrer con $H > 0$ y se rompe la simetría del problema. El mínimo 0 resulta aún más favorecido que en el caso sin interacciones pues el campo efectivo es ahora $h_{\text{eff}} = h + h_{\text{dip}}^{\parallel}$, con $h_{\text{dip}}^{\parallel} > 0$. Así, en $H = H_0$, para la primera iteración, tendremos una fracción en el mínimo 0 más grande que en el caso sin interacciones. Podemos ver ésto en la ampliación de la Fig. 8.6. En dicha gráfica se presentan las poblaciones del mínimo 0 (para la partícula central de la cadena) cuando se llega al campo máximo H_0 en cada iteración del ciclo.

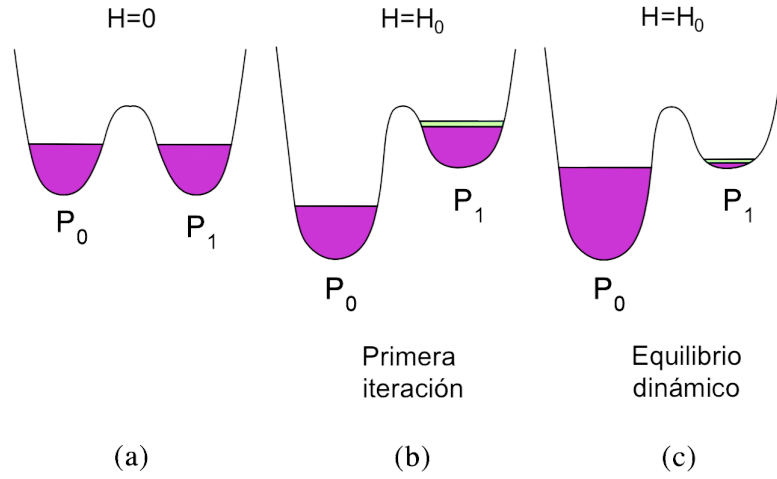


Figura 8.5: Ilustración que muestra la variación de las poblaciones de los mínimos para una cadena en la Región III con interacciones. (a) Situación inicial para $H = 0$ y $P_0 = P_1 = 0,5$. (b) Perfil de energía para $H = H_0$ y poblaciones en la primera iteración. En celeste se representa el desbalance entre las partículas que pueden fluctuar. (c) Perfil de energía para $H = H_0$ y poblaciones para el ciclo en el equilibrio dinámico, donde la población del mínimo 0 aumentó considerablemente debido que los campos dipolares (positivos) hacen que sea favorecido en gran parte del tiempo de convergencia, aún cuando $h < 0$.

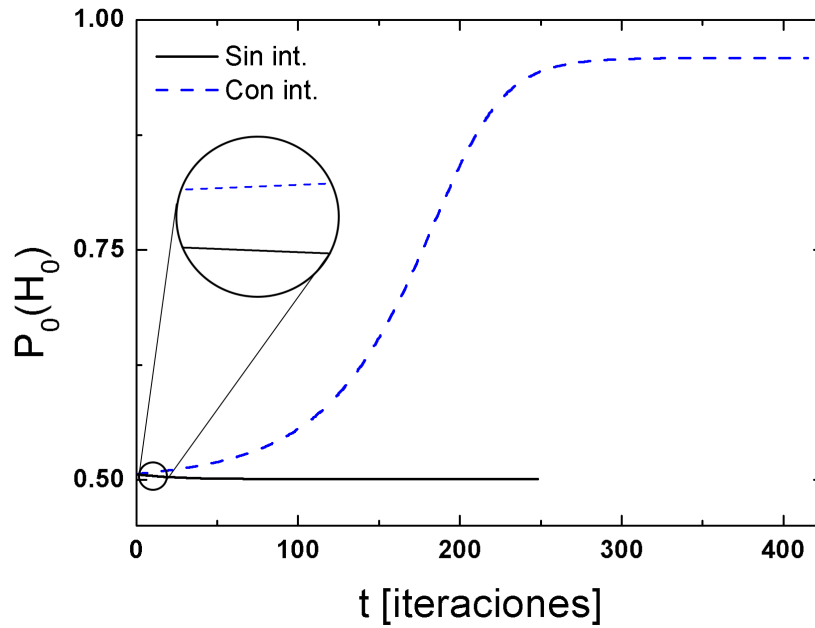


Figura 8.6: Primeras iteraciones (línea continua azul) y ciclo final (línea de trazos azul) para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$.

La más notoria diferencia se da al bajar el campo externo. El campo efectivo es en realidad más grande que el externo. Aún cuando $h < 0$, $h_{\text{eff}} > 0$ pues $h_{\text{dip}}^{\parallel} \sim m > 0$, por lo que aún cuando $h < 0$, el mínimo 0 sigue dominando. Por esta “acumulación” extra de partículas en el mínimo 0 debido a las interacciones dipolares vemos que el ciclo de $m(h)$ en el caso interactuante siempre tiene una m mayor que el del caso

no interactuante (ver Fig. 8.4). Como conclusión, tendremos ciclos de histéresis no centrados, desplazados “hacia arriba”.

Es tan fuerte este fenómeno que $P_0(H_0)$ (la población en el campo máximo) comienza a aumentar a medida que iteramos alcanzando valores muy cercanos a 1, como muestra el gráfico de la Fig. 8.6. La población en el mínimo 1 se hace muy pequeña, por lo que la fracción que puede fluctuar de 1 a 0 decrece. Esto da como efecto una disminución en el área del ciclo, que puede notarse al comparar las primeras iteraciones con el ciclo en el equilibrio (ver Fig. 8.3).

Para concluir, destacamos que el proceso de ciclado sin interacciones es completamente simétrico respecto a las poblaciones P_0 y P_1 . En cambio, en el caso interactuante, si la interacción es suficientemente importante, por cada iteración (o ciclado) aumenta el desbalance entre las poblaciones por efecto de que el campo dipolar promedio en un ciclo es positivo. Esto lleva a una configuración de equilibrio dinámico donde el ciclo “estable” está desplazado hacia valores positivos de la magnetización. Además, la fracción de partículas que invierten su magnetización estará dada por la población en el mínimo 1 (P_1), con lo que los ciclos del sistema no interactuante tendrán mayor área.

8.2.3. La evolución de los ciclos

Para entender cómo se desplaza el ciclo con las iteraciones, tomamos la población en el campo máximo $P_0(H_0)$ y calculamos la magnetización $m(H_0) = 2P_0(H_0) - 1$. Derivando respecto a las iteraciones t , se obtiene $v_m := \frac{dm(H_0)}{dt}$, que es la velocidad a la que cambia la magnetización en el campo máximo. En la Fig. 8.7 se grafica v_m en función de t .

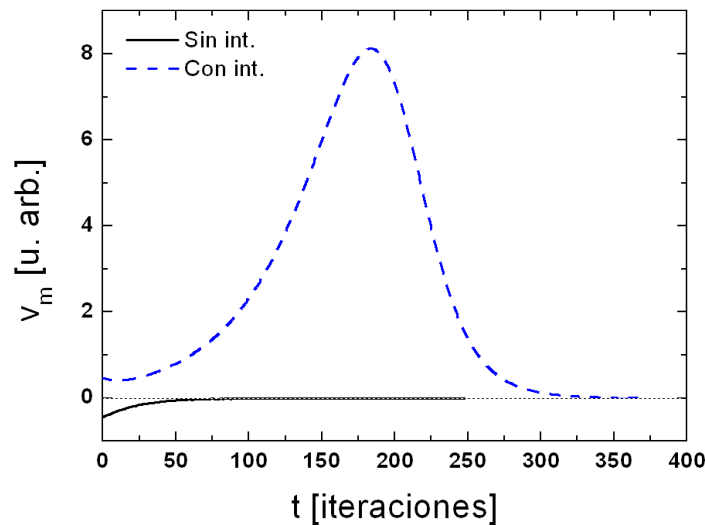


Figura 8.7: Velocidad a la que cambia la magnetización v_m con las iteraciones t para una cadena con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$.

Notamos que para el caso sin interacciones, $v_m \leq 0$. Esto refleja el hecho de que el ciclo comienza a “bajar” con las iteraciones hasta quedar centrado. Para el caso con interacciones, $v_m \geq 0$, lo que se traduce en el desplazamiento completo del ciclo a valores de $m > 0$.

La convergencia para el caso sin interacciones (en ~ 250 iteraciones) es más rápida que para cuando se tienen interacciones (en ~ 375 iteraciones) pues los ciclados son simétricos respecto a $\pm H_0$, por lo que el desbalance inicial puede diluirse en el proceso. En cambio, para el caso interactuante, el desequilibrio inicial es acrecentado por los campos dipolares positivos, se llega a un punto donde la fracción de partículas fluctuantes en máxima y luego se avanza lentamente a la población en el equilibrio.

8.2.4. ¿Qué pasa al orientar las partículas?

Para comprender mejor lo que sucede, se simularon cadenas donde la probabilidad de que las partículas estén en el mínimo 0 sea $P_0 = 0$ ó $P_0 = 1$, es decir, orientamos todos los momentos paralelos o antiparalelos a \vec{H} . Se obtuvieron los ciclos que se muestran en la Fig. 8.8. Según las condiciones iniciales, las partículas terminan en uno de los dos atractores que se muestran. Si se pudieran orientar los momentos de la mitad de las partículas de una cadena en un sentido y la otra mitad en el otro, la mitad de las partículas tendrían el ciclo que se obtiene con $P_0 = 0$ y la otra mitad el de $P_0 = 1$. El ciclo real sería la suma de ambos.

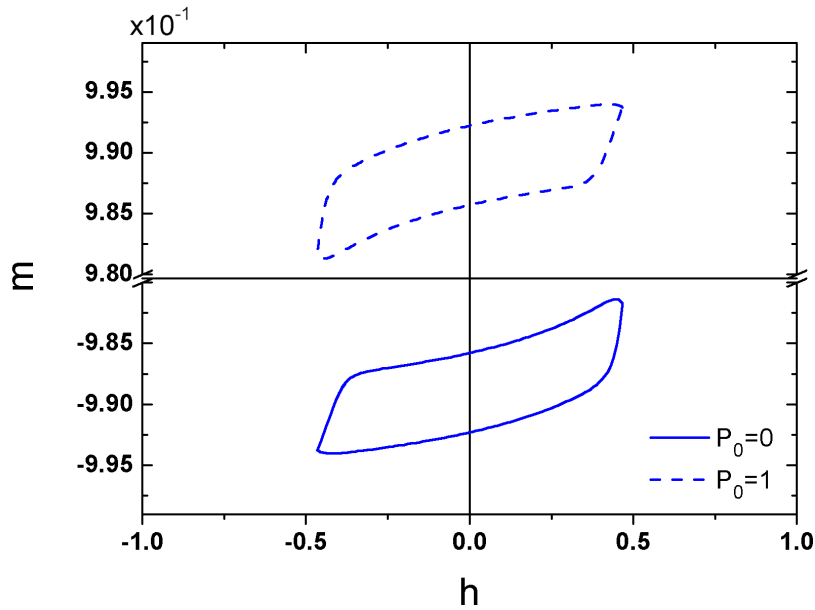


Figura 8.8: Ciclos finales para cadenas con $h_K = 2,29$ (Región III), $N = 3$ y orientada en $\phi_n = 0$ donde se forzó a las partículas a un mínimo.

8.3. Región IV: Muy alta anisotropía

Cuando $h_K > 2,9$, se pasa a tener un comportamiento distinto, pero se mantiene la idea de que sólo muy pocas partículas pueden invertir su magnetización, por lo que las áreas de los ciclos siguen siendo muy pequeñas.

8.3.1. Orientación paralela

Se realizaron simulaciones para cadenas orientadas en $\phi_n = 0$ con diferentes valores de interacción. Los resultados para la partícula central se presentan en la Fig. 8.9. Vemos que si bien $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ cambia su magnitud, los ciclos de la magnetización no se ven demasiado afectados por el cambio de interacción.

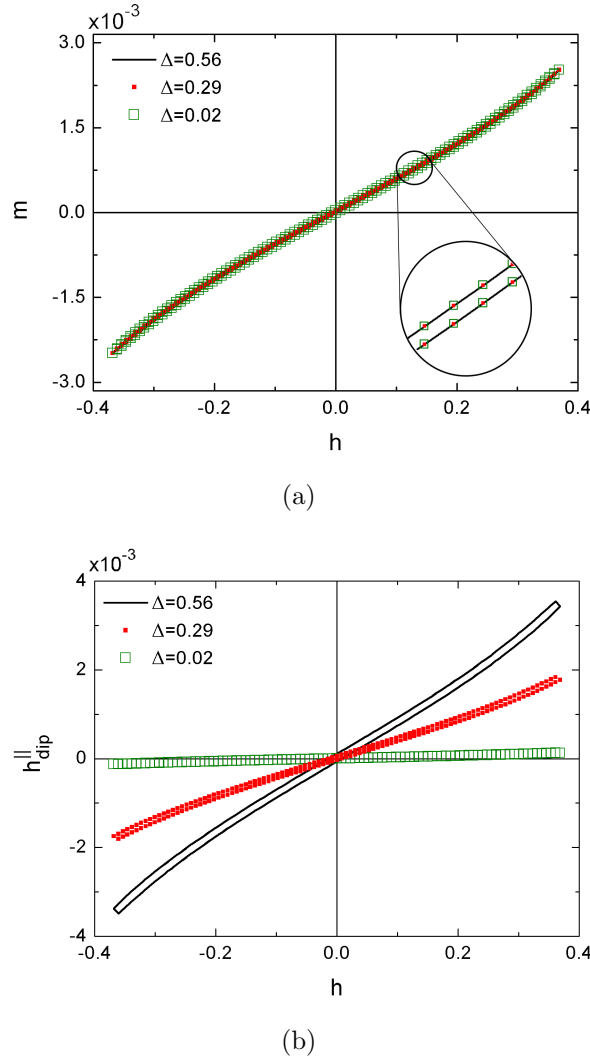


Figura 8.9: Ciclos de (a) m y (b) $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ vs. h para la partícula central de una cadena con $h_K = 3$ (Región IV), $N = 25$ y orientación $\phi_n = 0$ para diferentes interacciones.

Se simularon cadenas barriendo en anisotropía h_K , manteniendo todos los demás parámetros de la cadena. Se obtuvo la evolución de los ciclos que se presenta en la Fig. 8.12. Vemos que a medida que se aumenta la anisotropía, el ciclo se achata y disminuye su pendiente.

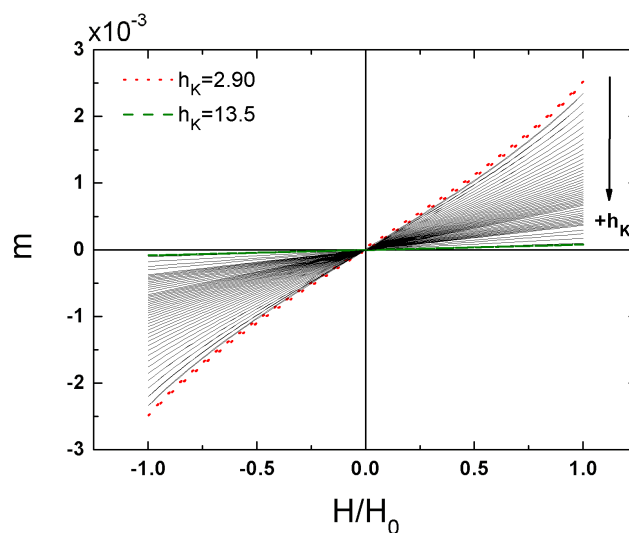


Figura 8.10: Ciclos m vs. h para cadenas con $h_K > 2,9$ (Región IV), $N = 25$ y orientación paralela.

Vemos en la Fig. 8.11(a) que, rápidamente, el área de los ciclos decrece al aumentar h_K de tal manera que el área relativa a tiende a -1, que es el caso más desfavorable. Para cuantificar el cambio en la pendiente, se ajustaron las zonas lineales de los ciclos y se graficó la pendiente p obtenida en función de h_K , resultando la gráfica de la Fig. 8.11(b). En el *inset* podemos ver los datos graficados en doble escala logarítmica, evidenciando que p sigue una ley de potencia de h_K .

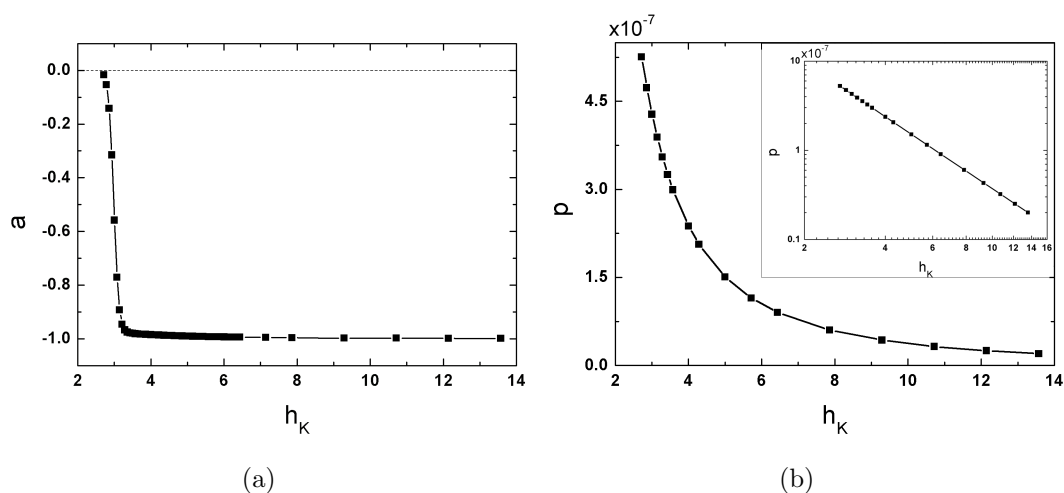


Figura 8.11: (a) Área relativa a y (b) pendiente p vs. h_K para los ciclos de cadenas con $h_K > 2,9$ (Región IV), $N = 25$ y orientación paralela. En (a), se representa el caso sin interacción mediante una línea de trazos.

8.3.2. Otras orientaciones

Se varió la orientación de las cadenas en búsqueda de algún comportamiento novedoso. En la Fig. 8.12 se presentan los ciclos de la magnetización y las componentes del campo dipolar para la partícula central de una cadena con $N = 25$.

Se observa que al aumentar ϕ_n , los ciclos se comportan como si estuviese bajando h_K , aumentando su pendiente. Otra cosa notable es que la componente paralela del campo dipolar se pone inmediatamente en contrafase respecto al ciclo de la magnetización al apartarnos de $\phi_n = 0$.

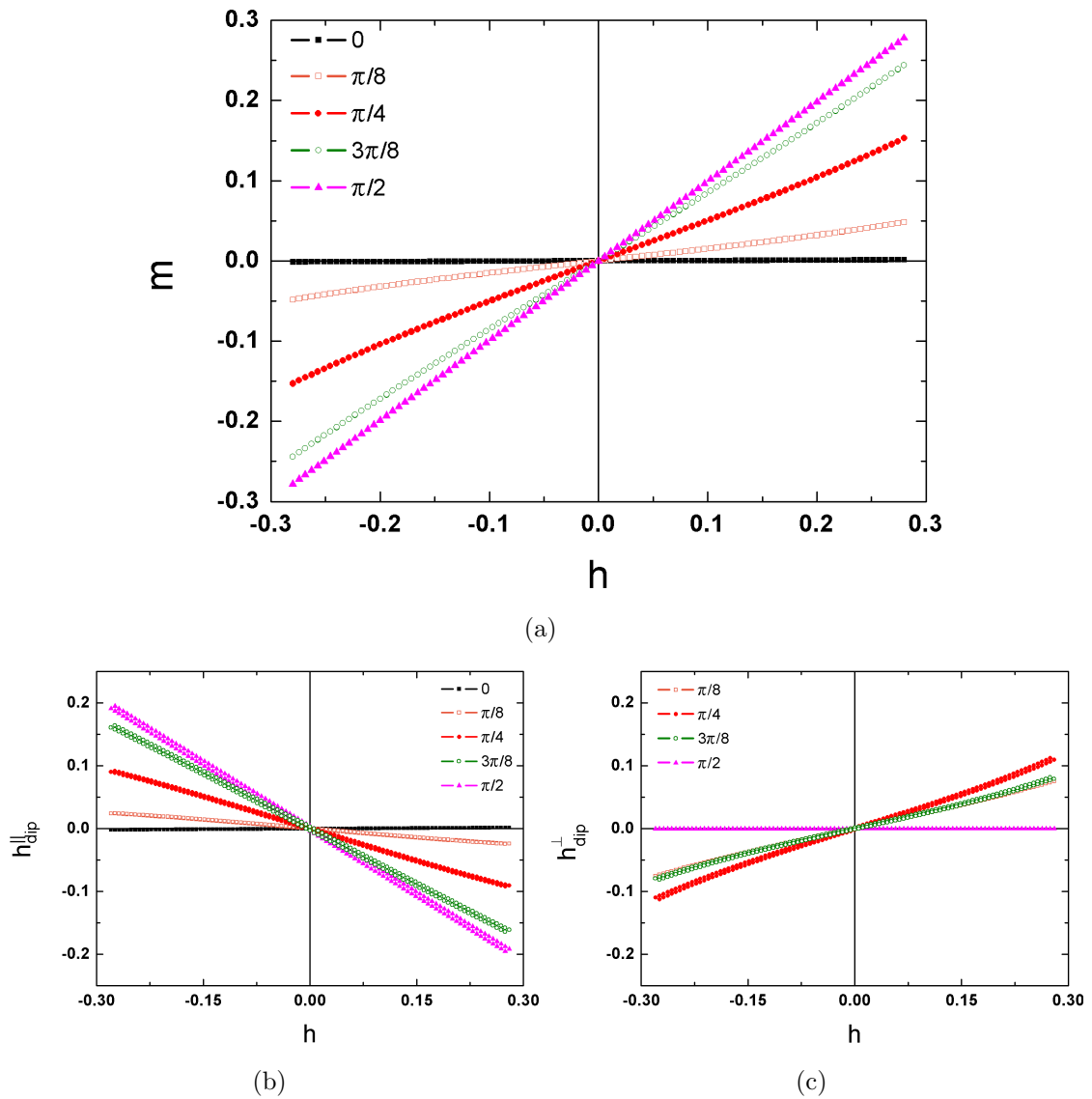


Figura 8.12: (a),(d) Ciclos de histéresis $m(h)$ vs. h , (b),(e) $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ en función de h y (c),(f) h_{dip}^{\perp} en función de h para la partícula central de una cadena con $h_K = 3,57$ (Región IV) y $N = 25$ en diferentes orientaciones $0 \leq \phi_n \leq \frac{\pi}{2}$.

8.4. Resumen

En este capítulo, estudiamos las regiones III y IV (de alta anisotropía). A diferencia de las regiones presentadas anteriormente, en ésta las interacciones perjudican, disminuyendo el área de los ciclos respecto al caso no interactuante.

En la región III, a medida que se aumenta la anisotropía h_k , el área de los ciclos de histéresis decae bruscamente, llegando a ser infinitesimal para los de la región IV. Este fenómeno se da pues en estas regiones se tienen ciclos menores (donde no todos los momentos magnéticos se invierten).

Lo más curioso es que los ciclos de sistemas interactuantes en la región III presentan anomalías en su forma y ubicación y se diferencian claramente del caso sin interacciones.

Capítulo 9

Conclusiones

“It’s different being afraid when there’s the hope it will amount to something.”

— Justin Cronin

En esta tesis se abordó el problema del efecto de las interacciones dipolares en la relajación magnética de nanopartículas en un arreglo de cadenas con anisotropía uniaxial, con el eje fácil en la dirección de la cadena. El sistema es de sumo interés debido a que hay arreglos naturales, los magnetosomas, con características similares y también porque hay evidencia experimental que indica que este tipo de sistemas tiene un mejor desempeño en tratamientos de hipertermia *in vitro* e *in vivo*.

Se agregaron interacciones a un modelo no lineal para la relajación de la magnetización considerando el mecanismo de Néel. Se implementó este modelo mediante un programa de C++ y se simularon cadenas con distinta orientación respecto al campo, distinta anisotropía y longitud. Se hizo especial hincapié en analizar las áreas de los ciclos de histéresis obtenidos debido a que esta nos da una idea del posible calentamiento por hipertermia magnética en los experimentos.

Se realizó un barrido en anisotropía para cadenas donde se consideraron o no interacciones. Evaluando el área de los ciclos durante este barrido, se pudieron identificar 4 regiones de interés (I-IV), con características bien diferenciables en sus ciclos de histéresis. Los límites entre estas regiones sólo dependen de la relación entre $H_c(T)$ y H_0 , no variando demasiado ni con las interacciones ni con la frecuencia de trabajo.

En las regiones I y II, que son en las que generalmente se trabaja en experimentos de hipertermia, se observa que las interacciones favorecen a tener un área más grande encerrada por el ciclo, dando un SAR mayor que para el caso no interactuante. Esta

tendencia se invierte al pasar a las regiones III y IV, donde las interacciones perjudican.

Se determinó que el aumento de área relativa más importante se presenta en la región I, que si no fuera por las interacciones, casi no presentaría histéresis. Si bien esto es interesante desde el punto de vista de nuestro estudio de interacciones, el caso más favorable en un experimento estaría en la región II porque los valores absolutos de las áreas con los cuales nos encontramos son mayores que en la región anterior en todos los casos. Pasando a la región III, se tienen una abrupta caída en el área absoluta de los ciclos, haciéndose infinitesimales en la región IV.

Durante nuestro estudio, se pudo ver que tanto la magnetización como las componentes dipolares presentan histéresis, sea cual sea la orientación de la cadena. Los ciclos de $m(h)$ son bastante convencionales, mientras que los de $h_{\text{dip}}^{\parallel/\perp}(h)$ presentan cambios en su forma y distribución en los diferentes cuadrantes cuando se analizan orientaciones con $\phi_n \neq 0$. Hay cambios de “fase” de los ciclos de las componentes dipolares respecto al de la magnetización, así como de sentido de circulación de los mismos.

Para las regiones I y II, aunque haya efectos sobre el área de los ciclos para todas las orientaciones de la cadena y el área relativa incrementa significativamente al acercarnos a $\phi_n = \frac{\pi}{2}$, en términos de área absoluta el caso más favorable es siempre el de $\phi_n = 0$. Es de suma importancia destacar que para $\phi_n = \frac{\pi}{2}$ se tiene un ciclo de histéresis cuando se consideran interacciones, algo que fue notado por grupos experimentales trabajando con magnetosomas e imposible de explicar mediante el modelo de Stoner-Wohlfarth.

Se analizó el efecto de cada una de las componentes del campo dipolar en el aumento relativo del área a y se concluyó que las contribuciones de $h_{\text{dip}}^{\parallel}$ son más importantes cerca de $\phi_n = 0$ y las de h_{dip}^{\perp} , cerca de $\phi_n = \frac{\pi}{2}$. Cabe remarcar que, a diferencia de nuestro abordaje, en los modelos que se usan actualmente para describir sistemas con interacciones, solo la componente paralela del campo dipolar se tiene en cuenta.

Finalmente, pudimos relacionar el aumento relativo del área a de los ciclos $m(h)$ al variar ϕ_n con los cambios en los ciclos de h_{dip} . En particular, estudiamos la influencia de la distribución en los diferentes cuadrantes y la circulación de uno respecto de otro.

Como ya dijimos, las regiones III y IV no son de gran interés en el contexto de los experimentos de hipertermia, pero sus ciclos tienen un comportamiento completamente diferente que es digno de analizar. La gran diferencia radica en que para estas, no todos los momentos magnéticos pueden fluctuar de un mínimo a otro y sólo una fracción muy pequeña de ellos lo hacen.

En la región III, el proceso de obtención del ciclo de histéresis no se realiza en un ciclo sólo, si no que hay que esperar varias iteraciones para el ciclo converja a la situación de

equilibrio dinámico. Se tienen dos casos bien separables: en el caso sin interacciones el ciclo final está centrado y en el caso con interacciones queda desplazado hacia valores positivos o negativos de la magnetización dependiendo del barrido inicial y de las poblaciones iniciales de los mínimos.

Esta anomalía tiene su origen en que solo una pequeña fracción de partículas puede fluctuar y, al tener $h_{\text{dip}} > 0$ o < 0 , hay un mínimo que se encuentra favorecido durante la mayor parte del proceso, generando un desequilibrio imposible de revertir. En el caso sin interacciones, salvo por el barrido inicial a $H > 0$, el proceso es simétrico y con una cantidad importante de iteraciones, el desequilibrio inicial se diluye.

En la región IV, las interacciones no tienen un efecto notorio sobre los ciclos que se puede notar al variar su intensidad. Sin embargo, al aumentar h_K , las interacciones son las culpables de ir llevando el área a 0. Los ciclos son muy achatados y bastante lineales. Determinamos una ley de potencias entre la pendiente de la zona lineal de los ciclos y h_K y vimos que al variar las orientaciones no se ven demasiados cambios, salvo por la pendiente nuevamente.

Proyectos a futuro

Queda por delante la inmensa tarea de fabricar las cadenas de partículas y poder validar nuestro estudio con mediciones. También resta estudiar sistemas con distribución de tamaños y abordar el análisis de otros arreglos posibles.

Apéndice A

Terapia magnética combinada

A.1. ¿Cómo surgió el proyecto?

La terapia magnética combinada, que busca combinar la hipertermia magnética con la destrucción magneto-mecánica, fue ideada en el marco de la competencia de *Student-led projects* presentados en la *2018 IEEE Magnetics Summer School*. El proyecto, titulado “Magnetic Combination Therapy: A novel, drug-free approach to cancer treatment”, es una colaboración entre estudiantes del Instituto Balseiro (Daniela P. Valdés), la Universidad del País Vasco (Irati Rodrigo Arrizabalaga) y *University of Cambridge* (Emma N. Welbourne y Michael Stanton) y recibió la financiación de la *IEEE Magnetics Society*.

A.2. Objetivos

El principal objetivo es determinar si combinando dos tratamientos emergentes contra el cáncer como la hipertermia magnética y la destrucción magneto-mecánica (que no son completamente eficaces por sí solos) se puede obtener uno más eficaz.

Como ambos tratamientos están mediados por partículas magnéticas distintas, es necesario estudiar la interacción entre ellas. Además, como los campos magnéticos se aplican a diferentes frecuencias en cada tratamiento, es importante evaluar los efectos que esto genera sobre la otra terapia.

En este apéndice se realizará una pequeña reseña sobre la destrucción magneto-mecánica y se presentarán los resultados obtenidos hasta el momento.

A.3. Destrucción magneto-mecánica

La destrucción magneto-mecánica es un tratamiento experimental contra el cáncer que utiliza el movimiento de partículas (en forma de discos) expuestas a un campo magnético rotatorio de baja frecuencia para golpear estructuras celulares y así desencadenar la muerte de las células cancerígenas.

En vez de causar calentamiento, como en la hipertermia magnética, el campo genera un torque en la magnetización de los discos, que a través de la anisotropía, se transforma en un torque sobre la partícula. Este torque puede desencadenar la muerte celular debido al daño que inflinge sobre estructuras o activando receptores celulares[66]. Para lograr la transferencia de torque, se utilizan discos con el plano fácil de la magnetización en el plano del disco y también de eje fácil, perpendicular a ellos. En la Fig. A.1 se describe el movimiento de estos dos tipos de discos frente a un campo rotatorio.

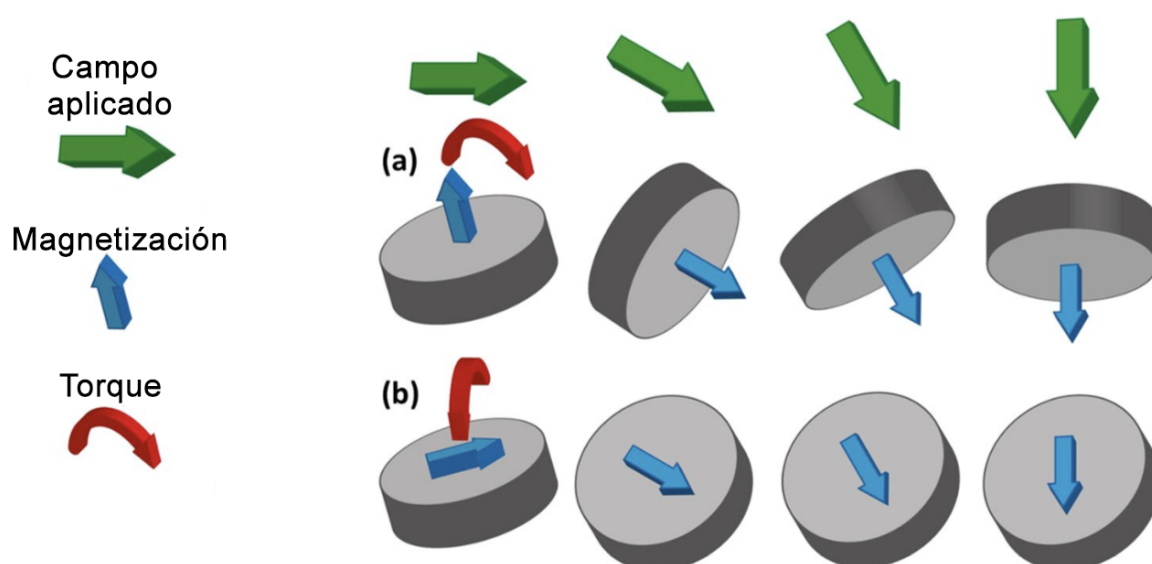


Figura A.1: Esquema que describe el movimiento de discos con (a) el eje fácil perpendicular a ellos y el (b) plano fácil en un tratamiento de destrucción magneto-mecánica. Modificado desde la Ref. [66].

A.4. Técnicas experimentales

A.4.1. Síntesis y funcionalización de nanopartículas magnéticas

La síntesis de nanopartículas de óxido de hierro (MIONs de *magnetic iron oxide nanoparticles*) para hipertermia magnética se llevó a cabo a través del método de des-

composición térmica de acetilacetato de hierro(III) en la presencia de ácido oleico. Se trabajó en condiciones de reflujo durante 40 min, usando éter dibencílico (punto de ebullición: 298 °C) como solvente. Este método resulta en partículas hidrofóbicas, recubiertas de ácido oleico.

Las partículas fueron hechas hidrofílicas retirando el ácido oleico y realizando ataques químicos en la superficie de las partículas. Luego de este proceso, moléculas de DEXTRAN fueron enlazadas, obteniéndose una suspensión biocompatible de partículas recubiertas en agua miliQ.

A.4.2. Síntesis de microdiscos

Se sintetizaron discos (MDs) con anisotropía perpendicular para destrucción magneto-mecánica. El proceso de fabricación consiste en realizar pilares sobre una superficie exponiendo una fotoresistencia negativa y una máscara a luz UV. Posteriormente, se depositan películas delgadas sobre ellos y se despegan las estructuras formadas sobre los pilares. En la Fig. A.2 se esquematiza la síntesis realizada.

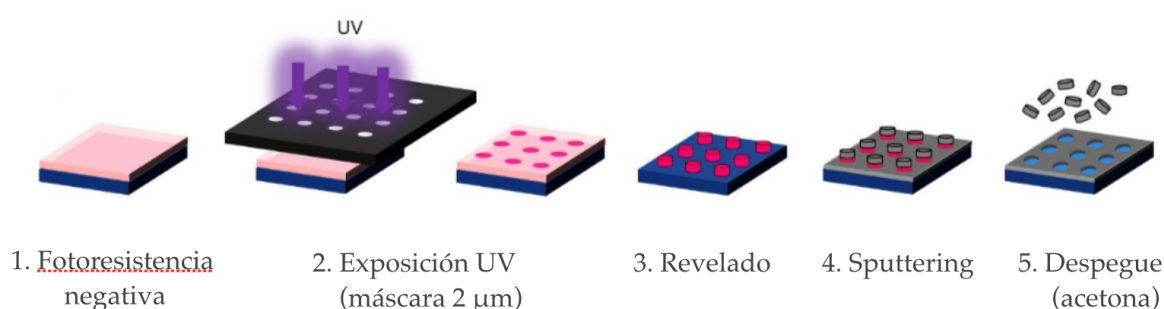


Figura A.2: Esquema del proceso de síntesis de discos para destrucción magneto-mecánica extraída y modificada de la Ref. [67].

Las películas delgadas depositadas fueron $[\text{Pt}(2)/\text{CoFeB}(0.9)/\text{Pt}(0.25)/\text{Ru}(0.9)/\text{Pt}(0.25)/\text{CoFeB}(0.9)]_{10}/\text{Pt}(2)$, con los números entre paréntesis indicando el espesor de la capa en nm. Se agregó una capa de Ta para suavizar las rugosidades y darle estructura a las discos y otra de Au al comienzo y al final para aumentar la biocompatibilidad. El Pt es el responsable de que los discos tengan anisotropía perpendicular y el Ru, de acoplar antiferromagnéticamente los momentos magnéticos del CoFeB.

A.4.3. Ensayos *in vitro*

Se cultivaron células cancerígenas de la línea CC531(adenocarcinoma de colon de rata). Al incorporar las partículas al medio se incubaron por 24 h y se realizaron ensayos

de citotoxicidad mediante tinción de células muertas con azul de tripano. Se utilizaron estas mismas condiciones de cultivo para evaluar la muerte celular luego de los tratamientos. Se utilizó el ensayo de MTT, 5 h después de aplicar los tratamientos.

A.4.4. Tratamientos

Se aplicaron los tratamientos por hipertermia magnética (H) durante 10 min bajo un campo de amplitud $H_0 = 226$ Oe y una frecuencia $f = 700$ kHz. La destrucción magneto-mecánica (R) también se aplicó durante 10 min bajo un campo rotatorio de 10 kOe y 20 Hz de frecuencia de rotación. Para los tratamientos combinados, se aplicaron uno después del otro en diferente orden para evaluar si esto provoca algún cambio (H-R y R-H).

A.5. Resultados

A.5.1. Caracterización morfológica

Las nanopartículas para hipertermia se caracterizaron a través de imágenes de TEM y los discos a través de microscopía electrónica de barrido (SEM). Mediante estas imágenes, se pudo determinar que la distribución de diámetros de las MIONs es una log-normal con media 23 nm. Los discos poseen un tamaño muy uniforme (debido al uso de la máscara) de 2 μm . Dos de las imágenes analizadas se presentan en la Fig. A.3.

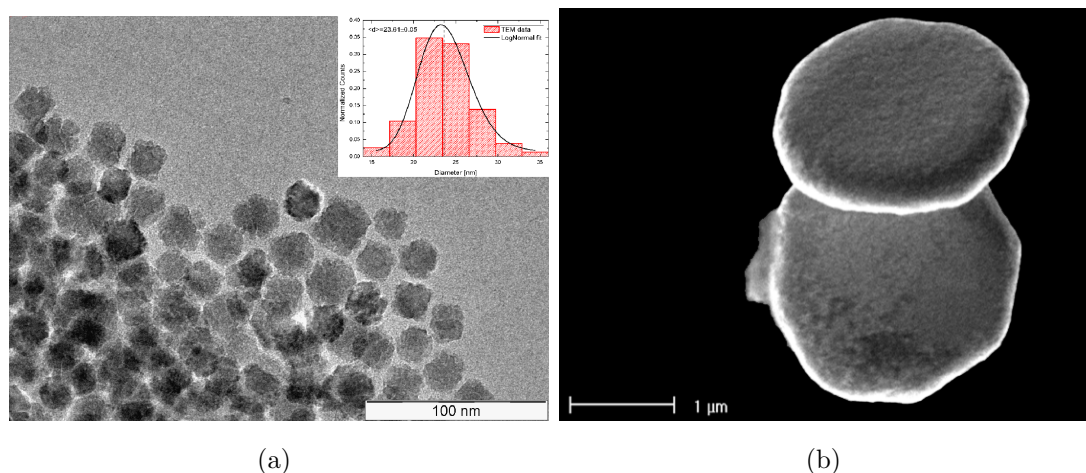


Figura A.3: Imágenes de (a) TEM de las MIONs y (b) SEM de los MDs. Se presenta en el *inset* de (a) la distribución de diámetros de las MIONs.

A.5.2. Magnetometría

A través de mediciones en un magnetómetro de muestra vibrante (VSM) a temperatura ambiente, se caracterizaron magnéticamente ambos tipos de partículas. En la Fig. A.4 se pueden ver los resultados. En (a) se observa que las partículas son superparamagnéticas a temperatura ambiente, aunque si se mira con detalle, se puede distinguir una pequeña histéresis probablemente debido a partículas de mayor tamaño aún bloqueadas. En (b) observamos que los discos tienen muy poca susceptibilidad a bajo campo (que previene que se aglomeren en un campo remanente o muy bajo) y que presentan una transición a un régimen de mayor momento a campos más altos (donde se van a aplicar los tratamientos).

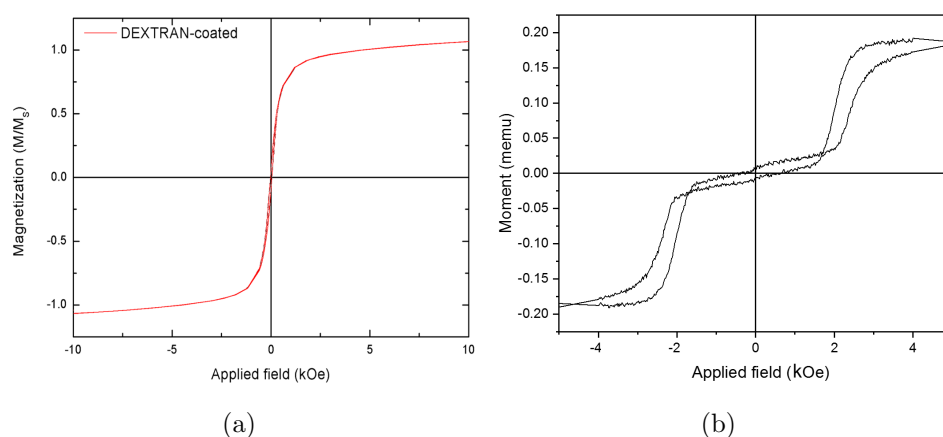


Figura A.4: Mediciones de VSM para las (a) MIONs recubiertas y (b) los discos.

A.5.3. Mediciones de SAR

Mediante el uso de un magnetómetro AC, se obtuvieron ciclos de histéresis y valores de SAR en función del campo para una frecuencia de 301 kHz. y diferentes amplitudes de campo.

En la Fig. A.5 se pueden ver los ciclos obtenidos para las MIONs recubiertas con DEXTRAN en agua. También se evaluó el SAR de los MDs, que no pueden seguir al campo a frecuencias tan altas, obteniéndose que $SAR \sim 0$ para ellos, por lo que no serán hipotérmicos.

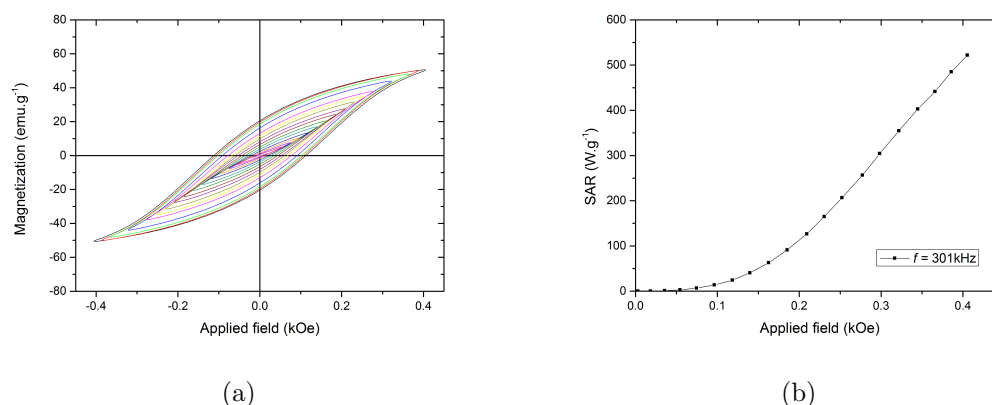


Figura A.5: (a) Ciclos de magnetometría AC y (b) SAR en función de la amplitud de campo para las MIONs a $f = 301 \text{ kHz}$.

A.5.4. Calorimetría

Se realizaron en el magnetómetro AC mediciones de calorimetría en agua a $H_0 = 226 \text{ Oe}$ y $f = 301 \text{ kHz}$, obteniéndose, como se muestra en la Fig. A.6 que los MDs no logran calentar, como se había intuido, y que con las MIONs recubiertas puede obtenerse un $\Delta T = 12^\circ\text{C}$ en 10 min, en agua.

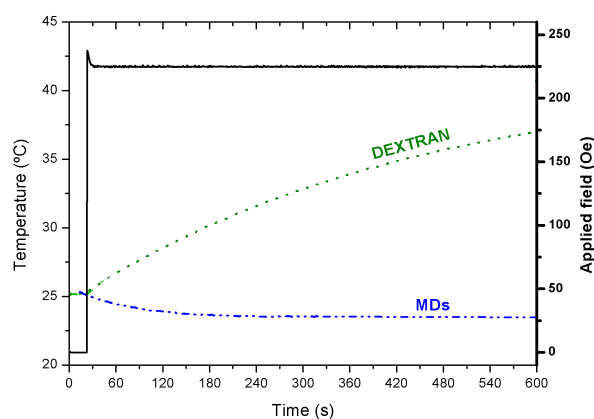


Figura A.6: Mediciones de calorimetría para las MIONs y los MDs a $H_0 = 226 \text{ Oe}$ y $f = 301 \text{ kHz}$. La línea continua negra representa el campo.

A.5.5. Interacciones entre partículas

Un resultado muy interesante es que los momentos de los MDs y las MIONs recubiertas interactúan ante la presencia de un campo DC. Se tomaron imágenes en un microscopio óptico que permite aplicar un campo mediante un electroimán. Algunas de ellas se presentan en la Fig. A.7.

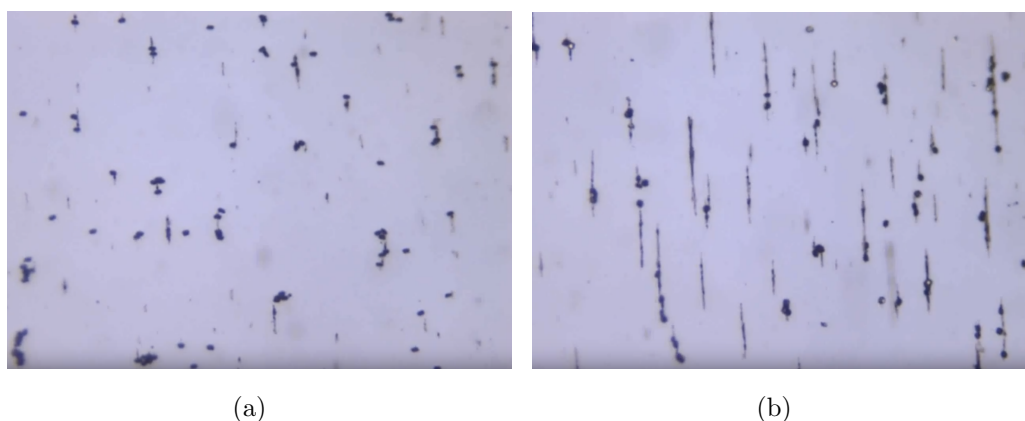


Figura A.7: Imágenes de microscopía óptica de las MIONs y los MDs (a) en el campo remanente de un electroimán y (b) en un campo mucho mayor.

En (a) vemos ambos tipos de partículas en el campo remanente del imán de ~ 30 Oe. Vemos que se forman unas pequeñas estructuras en forma de cadenas de MIONs y que algunos MDs se acoplan a ellas. En (b), se observa como las interacciones se hacen más fuertes y se forman estructuras más importantes al ir aumentando el campo.

A.5.6. Ensayos *in vitro*

Cultivos celulares

Se deshidrataron y se recubrieron de Au algunas células incubadas con MIONs y MDs durante 24 h y se realizaron imágenes de SEM de la muestra preparada. En la Fig. A.8 se presentan dos de ellas a modo de ejemplo. En (a) se puede observar una célula con más de 20 MDs en lo que aparenta ser su interior. En (b) se presenta una célula en la cual parecen distinguirse dos MDs envueltos por su membrana.

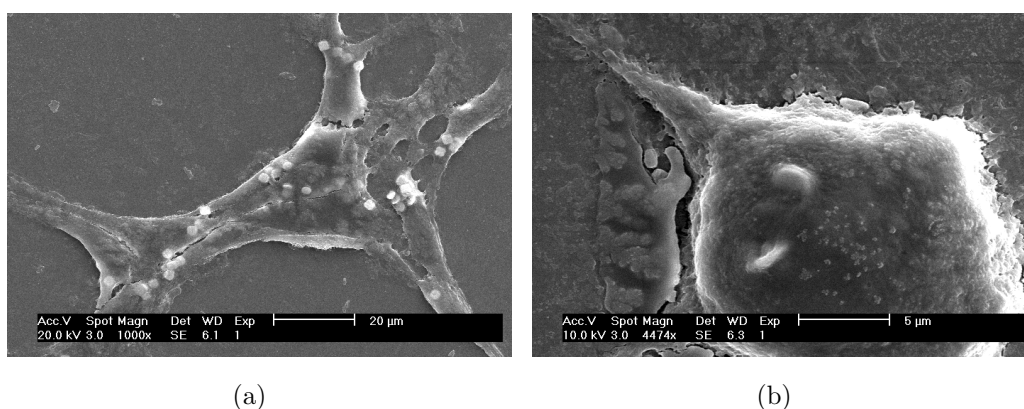


Figura A.8: Imágenes de SEM de células incubadas con MIONs y MDs por 24 h y que luego fueron deshidratadas y recubiertas de Au.

Ya se ha mostrado, mediante imágenes de TEM de cortes celulares, que los MDs logran ingresar a las células de otras líneas celulares[68]. Se está realizando este mismo estudio para nuestra línea, CC531.

Citotoxicidad

Respecto a la citotoxicidad, se evaluaron 3 concentraciones de MIONs en el medio de cultivo: 0.05, 0.1 y 0.5 (mg de material magnético)/(ml de medio de cultivo). Para los MDs, se evaluó un cultivo con 20 discos por célula.

En los 4 casos, el ensayo de tinción por azul de tripano arrojó una toxicidad menor al 1 %, no habiendo anomalías en los controles. Esta resistencia parece ser específica de la línea de cáncer de colon. Los ensayos de citotoxicidad están siendo repetidos mediante otros métodos como el de conteo por citómetro de flujo.

Las concentraciones elegidas para los cultivos en donde se aplicaron los tratamientos fueron 0.5 (mg de material magnético)/(ml de medio de cultivo) para las MIONs cubiertas de DEXTRAN y 20 discos por célula para los MDs.

A.5.7. Tratamientos

Individuales

Se realizaron cultivos sólo con MIONs recubiertas con DEXTRAN (D) y sólo con MDs (MD) para evaluar los tratamientos sobre cada uno (H: hipertermia, R: destrucción magneto-mecánica y H+R: ambos). En la Fig. A.9 se muestra la viabilidad celular (respecto a un cultivo control con partículas) obtenida en cada caso, habiéndose realizado cada experimento en 4 pozos.

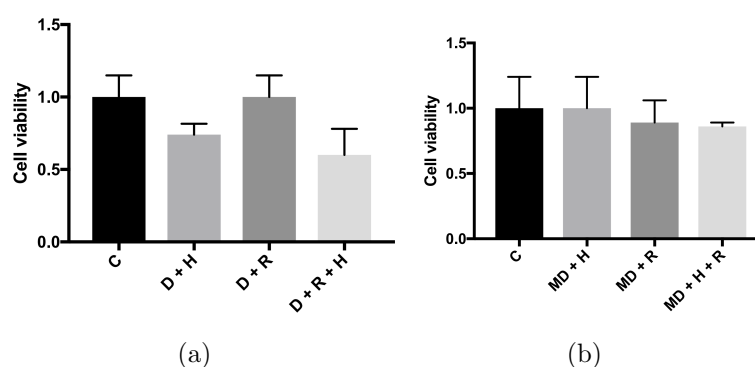


Figura A.9: Viabilidad celular para cultivos (a) sólo con MIONs recubiertas con DEXTRAN o (b) sólo con MDs evaluada en un cultivo control y los expuestos a los diferentes tratamientos.

Los cultivos de MIONs expuestos al campo rotatorio no tienen efecto alguno pues para ellas, el campo rotando a baja frecuencia es prácticamente un campo DC. Como ya mostramos anteriormente, los MDs no son hipertérmicos y la viabilidad celular no baja al exponer un cultivo con MDs a hipertermia.

Finalmente, se puede ver que los cultivos con MIONs expuestos a hipertermia magnética bajaron su viabilidad celular en $\sim 20\%$, mientras que los cultivos con MDs expuestos a destrucción magneto-mecánica parecen bajar su viabilidad $\sim 7\%$. Es necesario realizar más repeticiones para disminuir la desviación entre los diferentes pozos.

Mixtos

Pasando a los tratamientos mixtos, se realizaron cultivos con MIONs recubiertas con DEXTRAN y también MDs (D-MD) y se les aplicó hipertermia (H), destrucción magneto-mecánica (R) y ambos en diferente orden (H+R y R+H).

En la Fig. A.10 se grafican los resultados. Se puede observar que, coherentemente con lo que se vio en los tratamientos individuales, los cultivos expuestos a hipertermia bajaron su viabilidad celular en $\sim 20\%$, mientras que los cultivos con MDs expuestos a destrucción magneto-mecánica parecen bajar su viabilidad $\sim 10\%$. Al combinar los tratamientos, se obtiene una viabilidad aún menor (bajando hasta $\sim 30\%$), pero no se observan cambios al variar el orden de los mismos.

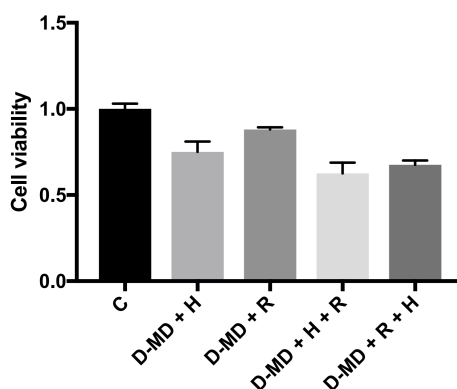


Figura A.10: Viabilidad celular para cultivos con MIONs recubiertas con DEXTRAN y MDs evaluada en un cultivo control y los expuestos a los diferentes tratamientos.

A.6. Conclusiones

Se pudieron combinar los tratamientos experimentales contra el cáncer de hipertermia magnética y destrucción magneto-mecánica. Por hipertermia, se logró bajar la viabilidad celular de la línea CC531 de cáncer de colon en $\sim 20\%$, mientras que por

destrucción magneto-mecánica solo $\sim 10\%$. El tratamiento combinado no presenta diferencias al aplicar las terapias en distinto orden y se logró bajar la viabilidad en $\sim 30\%$.

Podemos hipotetizar que, al haber medido la muerte celular después de 5 h del tratamiento, hay efectos por radicales libres que no se han contabilizado.

A.7. Desafíos a futuro

Quedan pendientes varios experimentos para repetir. Además, se están realizando imágenes de TEM de cortes celulares para estudiar la internalización de los discos. También se repetirán los ensayos de citotoxicidad para contar la mortalidad celular mediante un citómetro de flujo.

Bibliografía

- [1] Trosko, J. Cancer stem cells and cancer nonstem cells: From adult stem cells or from reprogramming of differentiated somatic cells. *Veterinary Pathology*, **46**, 176–193, 2009. [1](#)
- [2] Hyndman, I. Review: the contribution of both nature and nurture to carcinogenesis and progression in solid tumours. *Cancer Microenvironment*, **9**, 63–69, 2016. [1](#)
- [3] Negrini, S., Gorgoulis, V., Halazonetis, T. Genomic instability — an evolving hallmark of cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 220–228, 2010. [1](#)
- [4] Ramasamy, K., Shanmugham, M., Balupillai, A., Govindhasamy, K., Gunaseelan, S., Muthusamy, G. Ultraviolet radiation-induced carcinogenesis: Mechanisms and experimental models. *Journal of Radiation and Cancer Research*, **8**, 4–19, 2017. [2](#)
- [5] Goldstein, B., Witz, G. Free radicals and carcinogenesis. *Free Radical Research Communications*, **11**, 3–10, 1990. [2](#)
- [6] Miettinen, M. Overview of soft tissue tumors. En: Modern Soft Tissue Pathology: Tumors and Non-Neoplastic Conditions, págs. 1–10. Nueva York, Estados Unidos de América: Cambridge University Press, 2010. [2](#)
- [7] Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S., Poltorak, Z. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *The FASEB Journal*, **13**, 9–22, 1999. [3](#)
- [8] Fidler, I. Origin and biology of cancer metastasis. *Cytometry*, **10**, 673–680, 1989. [3](#)
- [9] *Acerca del cáncer: Estadísticas* [en línea], 2016. Argentina: Instituto Nacional del Cáncer. [Consulta: 13 de Noviembre de 2017] <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/mortalidad/>. [3](#)
- [10] Wyld, L., Audisio, R., Poston, G. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **12**, 115–124, 2015. [3](#)

- [11] Gnerlich, J., Jeffe, D., Deshpande, A., Beers, C., Zander, C., Margenthaler, J. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 seer data. *Annals of Surgical Oncology*, **14**, 2187–2194, 2007. [3](#)
- [12] Retsky, M., Bonadonna, G., Demicheli, R., Folkman, J., Hrushesky, W., Valagussa, P. Hypothesis: Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Research*, **6**, R372–R374, 2004. [3](#)
- [13] Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., Rodriguez, H. Free radical-induced damage to dna: mechanisms and measurement. *Free Radical Biology and Medicine*, **32**, 1102–1115, 2002. [3](#), [7](#)
- [14] Sourati, A., Ameri, A., Malekzadeh, M. Radiation dermatitis and radiation pneumonitis. En: *Acute Side Effects of Radiation Therapy: A Guide to Management*, págs. 1–114. Cham, Suiza: Springer International Publishing, 2017. [4](#)
- [15] Field, S. B. Biological aspects of hyperthermia. En: S. B. Field, F. Cafiero (eds.) *Physics and Technology of Hyperthermia*, págs. 19–53. Países Bajos: Martinus Nijhoff Publishers, 1987. [4](#)
- [16] Tang, L., Wei, F., Wu, Y., He, Y., Shi, L., Xiong, F., *et al.* Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, **37**, 87–101, 2018. [4](#)
- [17] Selleri, S., Arnaboldi, F., Vizzotto, L., Balsari, A., Rumio, C. Epithelium-mesenchyme compartment interaction and oncosis on chemotherapy-induced hair damage. *Laboratory Investigation*, **84**, 1404–1417, 2004. [4](#)
- [18] Skeel, R. T., Khleif, S. N. Side effects of chemotherapy and molecular targeted therapy. En: *Handbook of Cancer Chemotherapy*, págs. 543–565. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. [4](#)
- [19] Ortiz, R., Melguizo, C., Prados, J., Álvarez, P. J., Caba, O., Rodríguez-Serrano, F., *et al.* New gene therapy strategies for cancer treatment: a review of recent patents. *Recent Patents on Anticancer Drug Discovery*, **7**, 283–494, 2007. [4](#)
- [20] Goetz, C., Dobrikova, E., Shveygert, M., Dobrikov, M., Gromeier, M. Oncolytic poliovirus against malignant glioma. *Future Virology*, **6**, 1045–1058, 2011. [4](#)
- [21] Sharma, P., Allison, J. The future of immune checkpoint therapy. *Science*, **348**, 56–61, 2015. [4](#)

- [22] Cruz, M. M., Ferreira, L. P., Alves, A. F., Mendo, S. G., Ferreira, P., Godinho, M., *et al.* Nanoparticles for magnetic hyperthermia. En: A. Ficaí, A. M. Grumezescu (eds.) *Nanostructures for Cancer Therapy*, págs. 485–511. Cambridge, Estados Unidos de América: Elsevier, 2017. [4](#)
- [23] Chichel, A., Skowronek, J., Kubaszewska, M., Kanikowski, M. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, **12**, 267–275, 2007. [5](#)
- [24] Gas, P. Essential facts on the history of hyperthermia and their connections with electromedicine. *Przegląd Elektrotechniczny (Electrical Review)*, **87**, 37–40, 2011. [5](#)
- [25] Oh, N., Park, J.-H. Endocytosis and exocytosis of nanoparticles in mammalian cells. *International Journal of Nanomedicine*, **9**, 51–63, 2017. [5](#)
- [26] Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., *et al.* Chapter 18: Cell death. En: *Molecular biology of the cell*, págs. 1021–1034. Nueva York, Estados Unidos de América: Garland Science, 2015. [6](#)
- [27] White, M., Saleh, O., Nonner, D., Barrett, E., Moraes, C., Barrett, J. Mitochondrial dysfunction induced by heat stress in cultured rat cns neurons. *Journal of Neurophysiology*, **108**, 2203–2214, 2012. [7](#)
- [28] Hurwitz, M., Stauffer, P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: The role of heat in multidisciplinary cancer care. *Seminars in Oncology*, **41**, 714–729, 2014. [7](#)
- [29] Johannsen, M., Gneveckow, U., Taymoorian, K., Thiesen, B., Waldöfner, N., Scholz, R., *et al.* Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: results of a prospective phase I trial. *International Journal of Hyperthermia*, **23**, 315–323, 2007. [7](#)
- [30] Thiesen, B., Jordan, A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, **24**, 467–474, 2008.
- [31] Maier-Hauff, K., Ulrich, F., Nestler, D., Niehoff, H., Wust, P., Thiesen, B., *et al.* Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, **103**, 317–324, 2011. [7](#)
- [32] Skitzki, J., Repasky, E., Evans, S. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Current Opinion in Investigational Drugs*, **10**, 550–558, 2009. [7](#)

- [33] Mojica Piscioti, M. L. Desarrollo de nanopartículas magnéticas para su utilización en el tratamiento médico: hipertermia. Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Cuyo, Instituto Balseiro, San Carlos de Bariloche, Río Negro, Argentina, 2015. [7](#), [10](#), [23](#)
- [34] De Biasi, E., Zysler, R. D., Ramos, C. A., Knobel, M. A new model to describe the crossover from superparamagnetic to blocked magnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **320**, 312–315, 2008. [7](#), [29](#)
- [35] Rosensweig, R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **252**, 370–374, 2002. [9](#)
- [36] Lima Jr., E., De Biasi, E., Zysler, R., Vasquez Mansilla, M., Mojica-Piscioti, M., Torres, T., *et al.* Relaxation time diagram for identifying heat generation mechanisms in magnetic fluid hyperthermia. *Journal of Nanoparticle Research*, **16**, 2791, 2014. [10](#)
- [37] Usov, N., Liubimov, B. Dynamics of magnetic nanoparticle in a viscous liquid: Application to magnetic nanoparticle hyperthermia. *Journal of Applied Physics*, **112**, (023901)1–11, 2012. [10](#)
- [38] Mamiya, H., Jeyadevan, B. Hyperthermic effects of dissipative structures of magnetic nanoparticles in large alternating magnetic fields. *Scientific Reports*, **1**, (157)1–7, 2011. [10](#)
- [39] Ghaisari, S., Winklhofer, M., Strauch, P., Klumpp, S., Faivre, D. Magnetosome organization in magnetotactic bacteria unraveled by ferromagnetic resonance spectroscopy. *Biophysical Journal*, **773**, 637–644, 2017. [10](#), [31](#)
- [40] Orue, I., Marcano, L., Bender, P., García-Prieto, A., Valencia, S., Mawass, M., *et al.* Configuration of the magnetosome chain: a natural magnetic nanoarchitecture. *Nanoscale*, **10**, 7407–7419, 2018. [10](#), [11](#), [31](#)
- [41] Marcano, L. Same but so different. Image winner of the *People’s Choice Award* in the *Magnetism as Art Showcase* at ICM 2018. [10](#), [11](#)
- [42] Stoner, E., Wohlfarth, E. A mechanism of magnetic hysteresis in heterogeneous alloys. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, **A420**, 599–642, 1948. [11](#), [29](#)
- [43] Marcano, L., Muñoz, D., Martín-Rodríguez, R., Orue, I., Alonso, J., García-Prieto, A., *et al.* Magnetic study of co-doped magnetosome chains. *The Journal of Physical Chemistry C*, **122**, 7541–7550, 2018. [11](#)

- [44] Grünberg, K., Müller, E.-C., Otto, A., Reszka, R., Linder, D., Kube, M., *et al.* Biochemical and proteomic analysis of the magnetosome membrane in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. *Applied and Environmental Microbiology*, **70**, 1040–1050, 2004. [11](#)
- [45] AlphanDéry, E., Guyot, F., Chebbi, I. Preparation of chains of magnetosomes, isolated from *Magnetospirillum magneticum* strain amb-1 magnetotactic bacteria, yielding efficient treatment of tumors using magnetic hyperthermia. *International Journal of Pharmaceutics*, **434**, 444–452, 2012. [11](#)
- [46] AlphanDéry, E. Applications of magnetosomes synthesized by magnetotactic bacteria in medicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **2**, (5)1–6, 2014. [11](#)
- [47] Myrovali, E., Maniotis, N., Makridis, A., Terzopoulou, A., Ntomprougkidis, V., Simeonidis, K., *et al.* Arrangement at the nanoscale: Effect on magnetic particle hyperthermia. *Scientific Reports*, **6**, (37934)1–11, 2016. [12](#)
- [48] Serantes, D., Simeonidis, K., Angelakeris, M., Chubykalo-Fesenko, O., Marciello, M., Del Puerto Morales, M., *et al.* Multiplying magnetic hyperthermia response by nanoparticle assembling. *The Journal of Physical Chemistry C*, **118**, 5927–5934, 2014. [12](#), [13](#), [31](#)
- [49] Nemati, Z., Alonso, J., Rodrigo, I., Das, R., Garaio, E., Garcia, J., *et al.* Improving the heating efficiency of iron oxide nanoparticles by tuning their shape and size. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2018. (just accepted). [12](#)
- [50] Cullity, B. Introduction to Magnetic Materials. Nueva Jersey, Estados Unidos de América: John Wiley & Sons, Inc., 2009. [15](#)
- [51] Tyablikov, S. V. Methods in the Quantum Theory of Magnetism. Nueva York, Estados Unidos de América: Springer Science+Business Media, 1967. [16](#)
- [52] Coey, J. M. D. Magnetism and Magnetic Materials. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2009. [16](#), [19](#)
- [53] Stefanita, C.-G. From Bulk to Nano: The Many Sides of Magnetism. Heidelberg, Alemania: Springer, 2008. [18](#)
- [54] Getzlaff, M. Fundamentals of Magnetism. Heidelberg, Alemania: Springer, 2008. [18](#)
- [55] De Biasi, E. Efectos de superficie en sistemas de nanopartículas monodominio ferromagnéticos. Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Cuyo, Instituto Balseiro, San Carlos de Bariloche, Argentina, 2005. [18](#), [19](#)

-
- [56] Nolting, W., Ramakanth, A. Quantum Theory of Magnetism. Heidelberg, Alemania: Springer, 2008. [19](#)
- [57] Dormann, J. L., Fiorani, E., D. y Tronc. Magnetic relaxation in fine-particle systems. *Advances in Chemical Physics*, **98**, 283–494, 1997. [19](#), [21](#), [23](#)
- [58] Aharoni, A. Introduction to the Theory of Ferromagnetism. Nueva York, Estados Unidos de América: Oxford University Press, 2007. [20](#)
- [59] Sharpe, M. General Theory of Markov Processes. California, Estados Unidos de América: Academic Press, Inc., 1988. [22](#)
- [60] Trindade, T., Da Silva, A. (eds.) Nanocomposite Particles for Bio-Applications: Materials and Bio-Interfaces. Pan Stanford Publishing, 2011. [22](#)
- [61] Néel, L. Théorie du traînage magnétique des ferromagnétiques en grains fins avec application aux terres cuites. *Annales de Géophysique*, **5**, 99–136, 1949. [22](#)
- [62] Brown Jr., W. F. Thermal fluctuations of a single-domain particle. *Physical Review*, **130**, 1677–1686, 1963. [22](#)
- [63] Greiner, W., Neise, L., Stöcker, H. Applications of Boltzmann Statistics. En: Thermodynamics and Statistical Mechanics, págs. 208–239. Pensilvania, Estados Unidos de América: Springer, 1997. [25](#)
- [64] Jackson, J. Classical Electrodynamics. Nueva Jersey, Estados Unidos de América: John Wiley & Sons, Inc., 1975. [32](#)
- [65] Burden, R., Faires, J. Numerical Methods. Estados Unidos de América: Brooks / Cole, Cengage Learning, 2013. [33](#)
- [66] Mansell, R., Vemulkar, T., Petit, D., Cheng, Y., Murphy, J., Lesniak, M., *et al.* Magnetic particles with perpendicular anisotropy for mechanical cancer cell destruction. *Scientific Reports*, **7**, (4257)1–7, 2017. [85](#)
- [67] Goiriena Goikoetxea, M. Magnetic Vortex Nanodiscs for Cancer Cell Destruction. Tesis Doctoral, Universidad del País Vasco, Leioa, España, 2017. [86](#)
- [68] Mansell, R., Vemulkar, T., Petit, D., Cheng, Y., Murphy, J., Lesniak, M., *et al.* Magnetic particles with perpendicular anisotropy for mechanical cancer cell destruction (supplementary information). *Scientific Reports*, **7**, 1–10, 2017. [91](#)

Agradecimientos

“There is nothing I would not do for those who are really my friends. I have no notion of loving people by halves, it is not my nature”

— Jane Austen

Qué decir... después de haber pasado este año lleno de enseñanzas y aventuras. Llegó el momento de agradecer a todos los que hicieron posible que hoy termine de escribir esta tesis. Ha sido un largo camino de aprendizaje que va mucho más allá de mi formación académica.

Quiero agradecer a la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), a la Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo) y al Instituto Balseiro (IB) por haberme permitido formarme como Licenciada en Física y Magíster en Ciencias Físicas en este lugar tan maravilloso que es el Centro Atómico Bariloche. En particular, quiero expresar mi profundo cariño hacia las personas que forman el Laboratorio de Resonancias Magnéticas, que me hacen sentir parte del equipo y con los que comparto alegrías día a día.

En un principio, esta tesis no hubiese sido posible si no fuera por Roberto Zysler. Roberto es una persona a la que estimo mucho y mi consejero científico, al que acudo a contarle mis problemas y sé que siempre voy a obtener una genuina y buena recomendación a cambio. Fue él quien me introdujo en el mundo de las nanopartículas magnéticas. Desde el día en el que charlamos sobre sus proyectos con nanopartículas, decidí que mi tesis iba a tener que ver con ellas. También quiero agradecer a mi director de tesis, Emilio De Biasi, por tenerme infinita paciencia, ayudarme siempre y por darme total libertad durante el trabajo, lo que llevó a introducir muchos punteros triples y cuádruples en nuestro programa.

Quiero agradecer a mis profesores del Colegio Nacional Dr. Arturo Umberto Illia y a la Universidad de Mar del Plata por darme mi formación básica en ciencias. En especial a Mario Thevenon, quien me convenció en 2008 de orientarme a las Ciencias Exactas y Naturales, y a Alejandra Uribarri por insentivarme a entrar al Instituto Balseiro.

Hay muchas personas importantes que me apoyaron en este camino. Algunas están muy lejos pero siguen siendo muy importantes para mí, como mis amigos Maiu, Balta y Gabe, que esperan impacientes mis vacaciones para volvernos a reunir y me hacen sentir como en casa. A otros hoy los tengo más cerca y me han demostrado su integridad y su desinteresada amistad como Carlos, Cate, Mile, Raimel y William. Ellos me han ayudado a sobrellevar el cursado en el instituto de una manera muy amena y han sido mis más queridos compañeros de carrera.

También agradecer a mis compañeros de proyecto: Irati, Emma y Michael. He pasado muy lindos momentos trabajando con ustedes y he aprendido muchísimo desde que los conocí. Irati, eres mi hermanita vasca. Gracias por todas esas noches de críticas de papers ajenos en el Churchill College y esos audios interminables de WhatsApp.

A Flor, Pablo y Joaquín también los conocí en la escuela de la IEEE en Quito y también les digo “gracias” por hacer este año aún más maravilloso.

A Leandro Perlo quería decirle gracias por su cariño, por mostrarme siempre el lado bueno de las cosas, por recordarme que soy capaz de superar los obstáculos y soportar mis locuras día a día. Que esta tesis tenga bonitos esquemas y dibujos, es gracias a él.

Finalmente, quiero expresar mi inmensa gratitud a mi familia. A mis padres, Fabiana y Martín, por enseñarme a ser la persona que soy hoy, por haber puesto mi educación por encima de todo y por quererme tanto. A mi lorita, Pepa, por demostrarme que la inteligencia no es solo una cualidad humana y sacarme sonrisas cuando estoy con ella y a la distancia.

A todos ellos los quiero y les agradezco. Han dejado su huella en mí.